



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA

**Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali
Dipartimento di Scienze Chimiche e Ambientali**

Dottorato in Scienze Chimiche XXIII Ciclo

**Versatilità del palladio in chimica organica:
attività catalitica di nuovi complessi e
reazioni di carbonilazione, amminazione e alcossilazione
per la sintesi di sistemi eterociclici**

Relatore: Prof. G. Brogginì

Candidato: Elena Borsini

Anno Accademico: 2009-2010

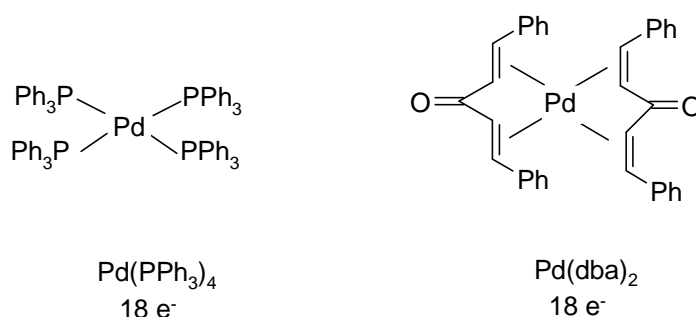
SOMMARIO

INTRODUZIONE.....	1
 Processi di ciclizzazione mediati da complessi di palladio(0).....	17
A. <u>Complessi di σ-alchil palladio intermedi in reazioni di Heck intramolecolari: isolamento e attività catalitiche</u>	<u>18</u>
B. <u>Ciclizzazione-carbonilazione palladio catalizzata come via di sintesi di 4-(metossicarbonilmetil)-3,4-diidroisochinolinoni</u>	<u>31</u>
C. <u>Processi che prevedono complessi di π-allile: reazioni intramolecolari di N-allenamidi dell'acido 2-indolcarbossilico catalizzate da palladio: carboamminazioni e idroamminazioni promosse dalle microonde.....</u>	<u>37</u>
 Processi di ciclizzazione mediati da complessi di palladio(II).....	47
<u>Reazioni intramolecolari in condizioni ossidative per la sintesi di 1,4-ossazine tramite formazione di legami C-O</u>	<u>48</u>
 CONCLUSIONI.....	59
 PARTE SPERIMENTALE.....	61
 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	194

INTRODUZIONE

Le reazioni catalizzate da palladio sono diventate strumenti indispensabili in numerose applicazioni che vanno dalla sintesi di composti naturali, polimeri e prodotti farmaceutici. In effetti, il palladio, quarantaseiesimo elemento della tavola periodica scoperto da Wollaston nel 1803, presenta una scarsa tossicità, i suoi composti sono relativamente insensibili ad ossigeno ed umidità e inoltre tollerano molti gruppi funzionali. Di conseguenza, esso può essere impiegato per ottenere numerose trasformazioni di composti organici: esistono diverse reazioni ben note che impiegano questo metallo, come le reazioni di Heck, di Buchwald-Hartwig, di cross-coupling, il processo Wacker, l'allilazione di Tsuji-Trost e tante altre.¹ Inoltre, il palladio permette idrogenazioni, idrogenolisi, carbonilazioni, formazione di legami C-C, C-O, C-N e C-S, cicloisomerizzazioni e anche reazioni pericicliche. Le metodiche basate sull'impiego di palladio procedono spesso in condizioni blande e forniscono elevate rese, con eccellenti livelli di stereo-, regio- e chemoselettività. Infine, i processi domino, in cui hanno luogo diverse trasformazioni palladio-catalizzate in un singolo passaggio, sono un'utile estensione di questa chimica. Il palladio ha 10 elettroni nel guscio di valenza, può formare complessi stabili ed isolabili sia con 18 che con 16 elettroni. Le specie catalitiche vere e proprie hanno però spesso addirittura 14 elettroni (Figura 1). Può agire in tre possibili stati d'ossidazione facilmente interconvertibili tra loro: Pd(0), Pd(II) e Pd(IV).

Figura 1



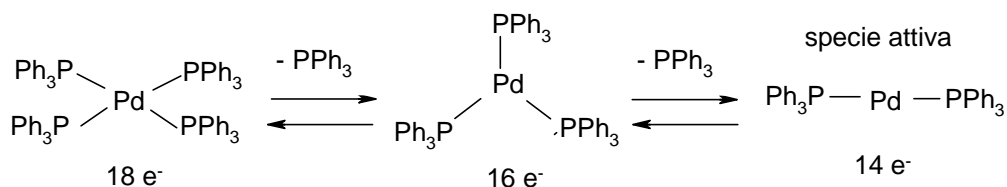
Reazioni catalizzate da Pd(0)

Per anni la catalisi con Pd(0) ha riguardato la parte più cospicua delle reazioni promosse da palladio, nonostante la difficoltà nello stabilizzare il metallo in questo stato d'ossidazione. Per questo motivo molto spesso le specie attive di Pd(0) sono

ottenute in situ a partire da complessi di Pd(II), che sono più stabili all'aria e possono essere ottenuti con una maggiore varietà di leganti. Infatti, i composti di Pd(II) vengono ridotti in situ da molti composti organici, quali ad esempio, alcoli, CO, ammine terziarie, olefine, fosfine.

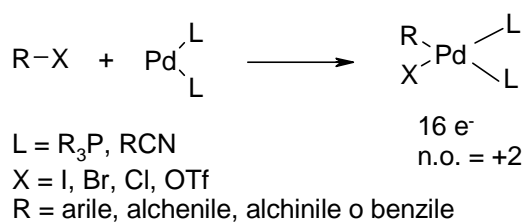
Le reazioni di Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira e Hiyama sono esempi di trasformazioni catalizzate da palladio per la formazione di legami C-C, in cui la specie che promuove il ciclo catalitico è sempre un complesso di Pd(0) con 14 elettroni (Figura 2).

Figura 2



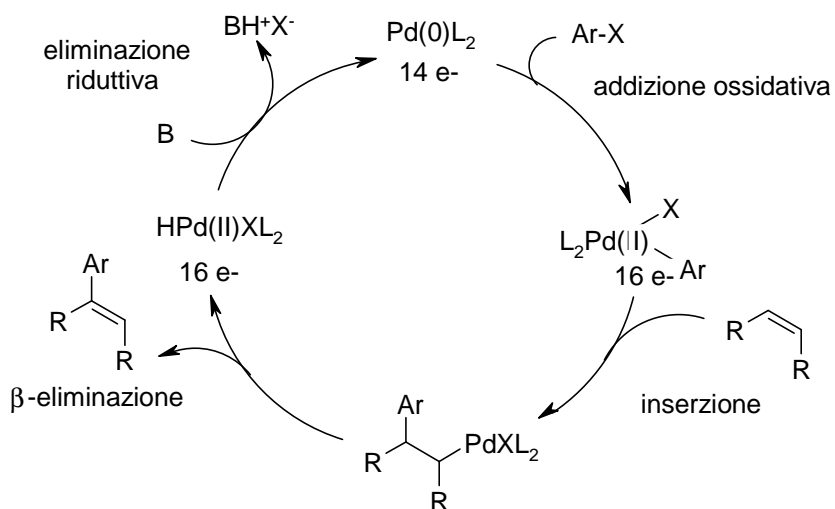
Il primo step comune a tutte queste reazioni comporta una iniziale *addizione ossidativa di Pd(0) ad alogenuri e triflati arilici o vinilici* che porta ad una specie di Pd(II) a 16 elettroni con un legame σ carbonio-palladio (Figura 3).

Figura 3

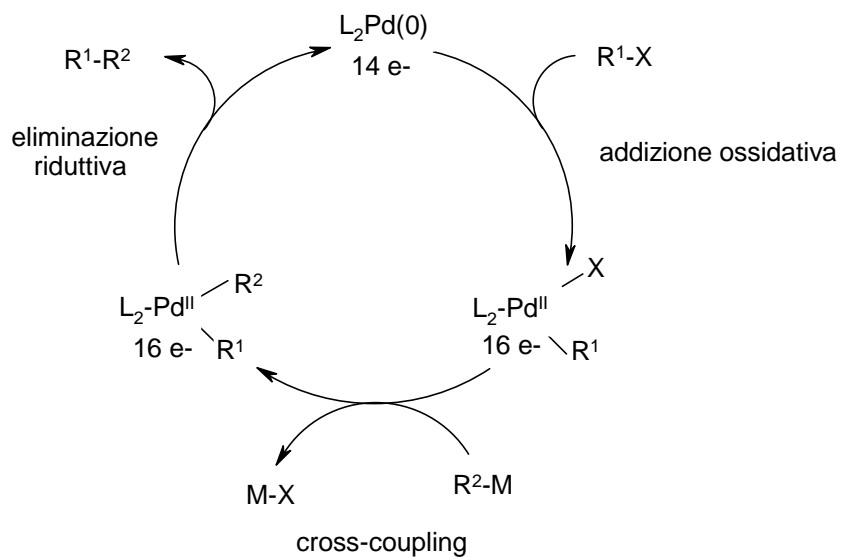


La specie così formata può poi evolvere in modo differente a seconda dell'ambiente in cui si trova: si può avere coordinazione ed inserzione di un'olefina seguita da β -eliminazione, come accade per la reazione di Heck (Schema 1), oppure *transmetallazione seguita da eliminazione riduttiva* nel caso delle reazioni di cross-coupling (Schema 2).

Schema 1

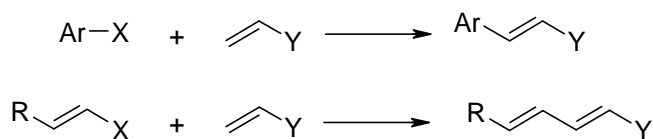


Schema 2



La **reazione di Heck** costituisce uno dei metodi più importanti per formare un legame tra atomi di carbonio ibridizzati sp^2 , dando origine ad arilalcheni e dieni (Figura 4).²

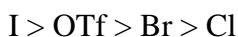
Figura 4



Possono essere utilizzate olefine di tutti i tipi: non funzionalizzate, elettronpovere (enoni, acrilati) o elettronricche (enol eteri, enammidi). Lo step determinante per la velocità di reazione è dato dall'inserzione dell'olefina. La reazione richiede di solito una fosfina ed una base.

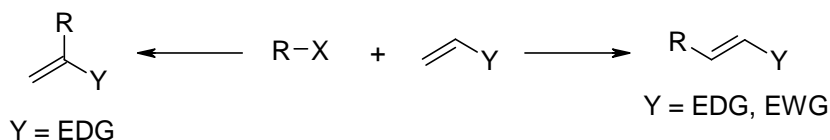
Alcuni aspetti fondamentali per la reazione di Heck:

- L'ordine di reattività dell'alogenuro R-X (arilico o vinilico) non dipende dalla struttura di R, quanto dalla natura del gruppo uscente. L'ordine è opposto a quello delle S_NAr e simile a quello delle S_N2.



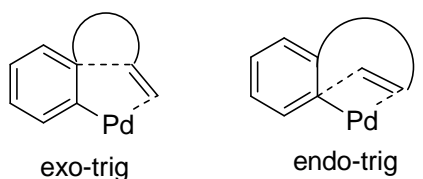
- La regioselettività dipende dalla migrazione del palladio sul carbonio in α o in β al sostituito dell'alchene e dipende da fattori elettronici e sterici. Di solito alcheni con un sostituito elettron attrattore portano a prodotti arilati in posizione β , mentre alcheni con un sostituito elettron donatore danno una miscela di regioisomeri α e β . Con olefine non funzionalizzate gli aspetti sterici prevalgono ed il gruppo arilico si lega al carbonio meno sostituito (Figura 5)

Figura 5



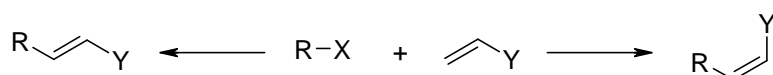
- Nelle reazioni intramolecolari i fattori sterici ed entropici sono del tutto dominanti nel determinare la regioselettività. In genere è favorita la ciclizzazione exo-trig rispetto alla endo-trig, in quanto quest'ultima richiede che nello stato di transizione il doppio legame si venga a trovare all'interno dell'ansa e ciò comporta una notevole tensione sterica, specie per cicli a meno di 7 termini (Figura 6).

Figura 6



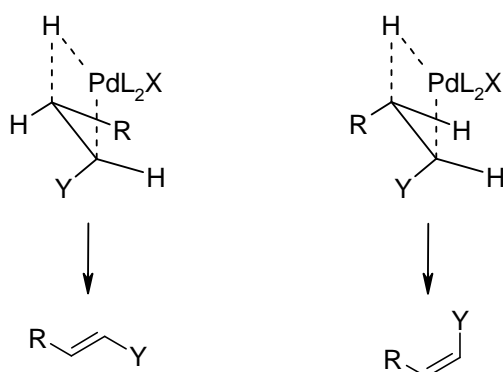
- La β -eliminazione finale può portare a due diversi isomeri geometrici al doppio legame (Figura 7).

Figura 7



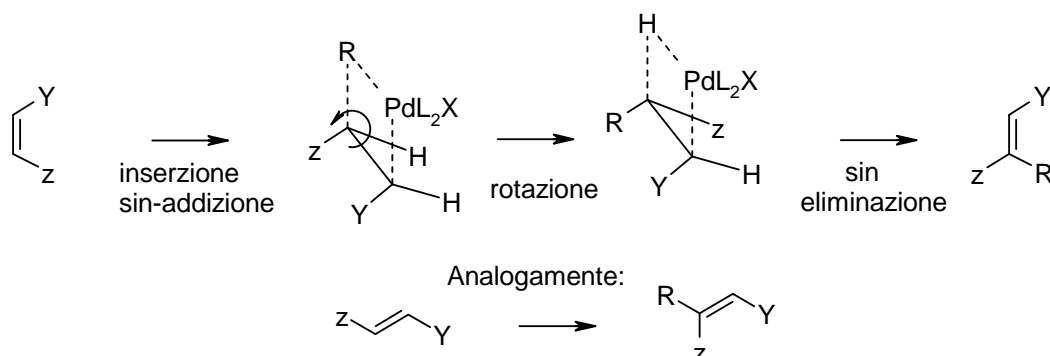
Con alogenuri e triflati alchenilici *la reazione di addizione ossidativa procede con completa ritenzione di configurazione*, permettendo la sintesi di alcheni con geometria definita. L'eliminazione è un processo concertato di tipo *syn* ed il palladio può, in genere, scegliere tra due atomi di idrogeno diastereotopici. Lo stato di transizione è "product-like" e quindi, in base al principio di Curtin-Hammett, prevale il prodotto più stabile (vale a dire l'alchene E) (Figura 8).

Figura 8



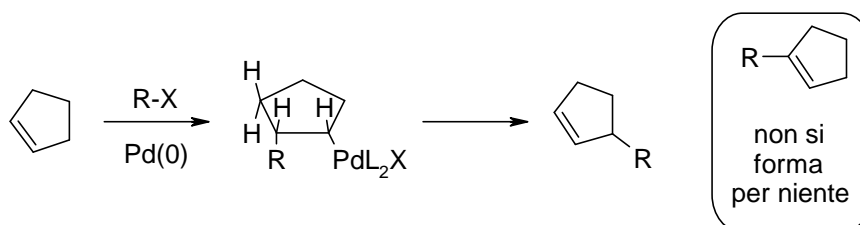
- Quando si utilizzano alcheni disostituiti, la configurazione del doppio legame finale è decisa stereospecificamente dalla configurazione del doppio legame iniziale (Figura 9).

Figura 9



- Impiegando olefine cicliche, la β -eliminazione non può coinvolgere l'atomo di idrogeno appartenente al carbonio sp^2 del substrato, non potendo raggiungere una disposizione cis. Il processo di eliminazione coinvolge necessariamente l'atomo di idrogeno β' , essendo l'unico avente la disposizione cis necessaria (Figura 10).

Figura 10

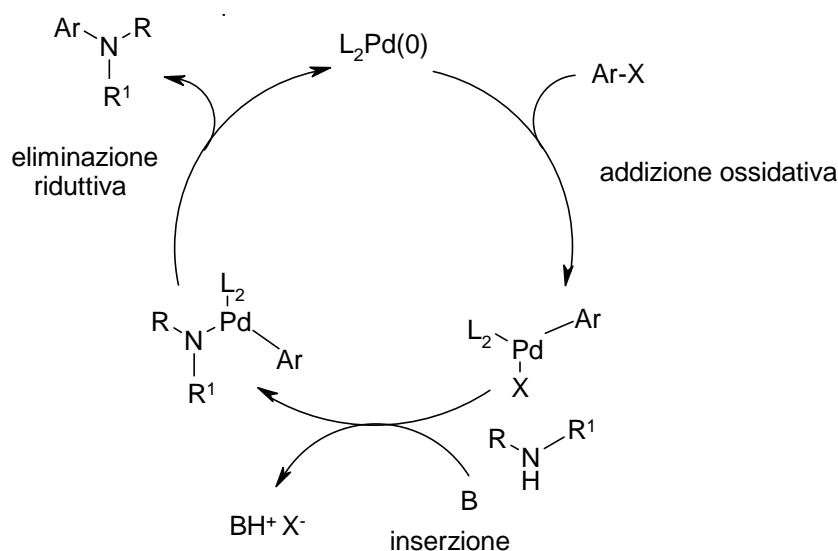


In questo caso si ha la formazione di un carbonio stereogenico, la cui configurazione assoluta è determinata durante lo step di inserzione. L'utilizzo di leganti chirali può influenzare la configurazione assoluta dello stereocentro che si forma.

I complessi di Pd(0) sono utilizzati non solo per la sintesi di legami C-C ma anche per quella di legami C-eteroatomo, in particolare C-N. Rientra in questo tipo di reazioni l'**amminazione di Buchwald-Hartwig**.³ Il meccanismo della reazione prevede come primo step ancora una volta l'addizione ossidativa del Pd(0) all'alogenuro arilico, seguita dalla coordinazione dell'ammina al metallo e da

inserzione. L'eliminazione riduttiva porta infine al prodotto di amminazione, rigenerando la specie di Pd(0) che può riprendere il ciclo catalitico (Schema 3).

Schema 3



Un'altra serie di reazioni molto importanti ai fini sintetici comporta, dopo la reazione di addizione ossidativa ad alogenuri o triflati, una **transmetallazione** da parte di vari reattivi organometallici.⁴ Il risultato è un processo di cross-coupling di R^1-X con R^2-M a dare R^1-R^2 , che decorre con un meccanismo visualizzato precedentemente nello Schema 2.

R^1 , come per tutte le altre reazioni che comportano addizione ossidativa al palladio può essere:

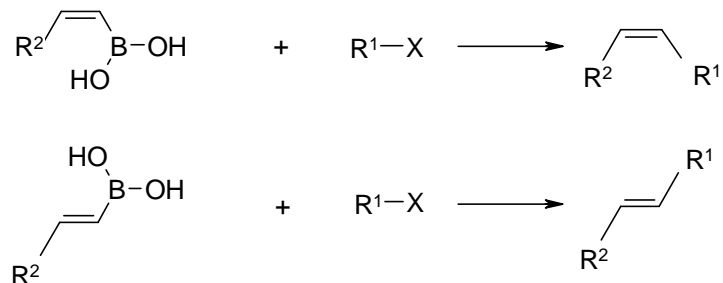
arile, alchenile, alchinile, benzile

R^2 può essere qualunque cosa:

arile, alchenile, alchinile, benzile, allile, alchile

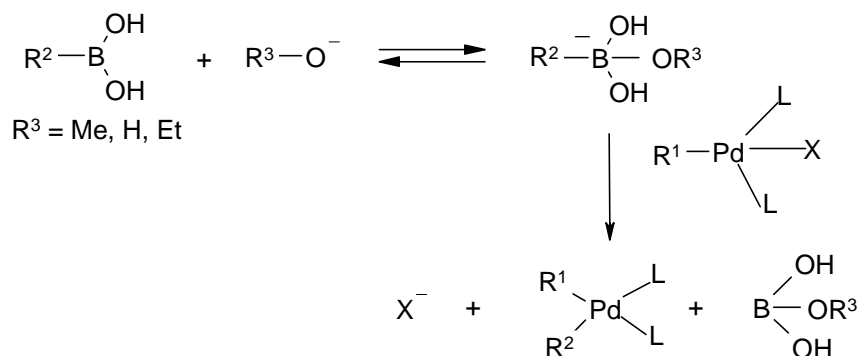
La **reazione di Suzuki** prevede un acido boronico, un boronato o un borano nel ruolo di R^2-M .^{4a} E' la reazione di cross-coupling che ha avuto più successo grazie alla stabilità e alla facilità di preparazione dei precursori, oltre alla bassa tossicità del boro. Rispetto alla reazione di Heck, il vantaggio principale sta nell'assenza totale di problematiche regio e stereochimiche: la struttura del prodotto dipende unicamente dalla struttura del substrato (Figura 11). D'altra parte, la reazione di Heck presenta il vantaggio a livello intramolecolare di sfruttare semplici olefine, più facilmente introducibili nella sequenza sintetica.

Figura 11



Nella reazione di Suzuki, ovviamente, il passaggio chiave è la transmetallazione. Nei derivati del boro tal quali, il gruppo R^2 è un nucleofilo troppo debole. Affinchè la reazione avvenga è necessaria l'attivazione mediante trasformazione in un borato (Figura 12). Per questo la reazione di Suzuki necessita della presenza di un nucleofilo ossigenato (in genere HO^- , MeO^- , EtO^-). Le basi più usate sono NaOH, KOH, NaOMe, NaOEt, K_2CO_3 , anche se in alcuni casi sono state utilizzati CsOH e TlOH.

Figura 12

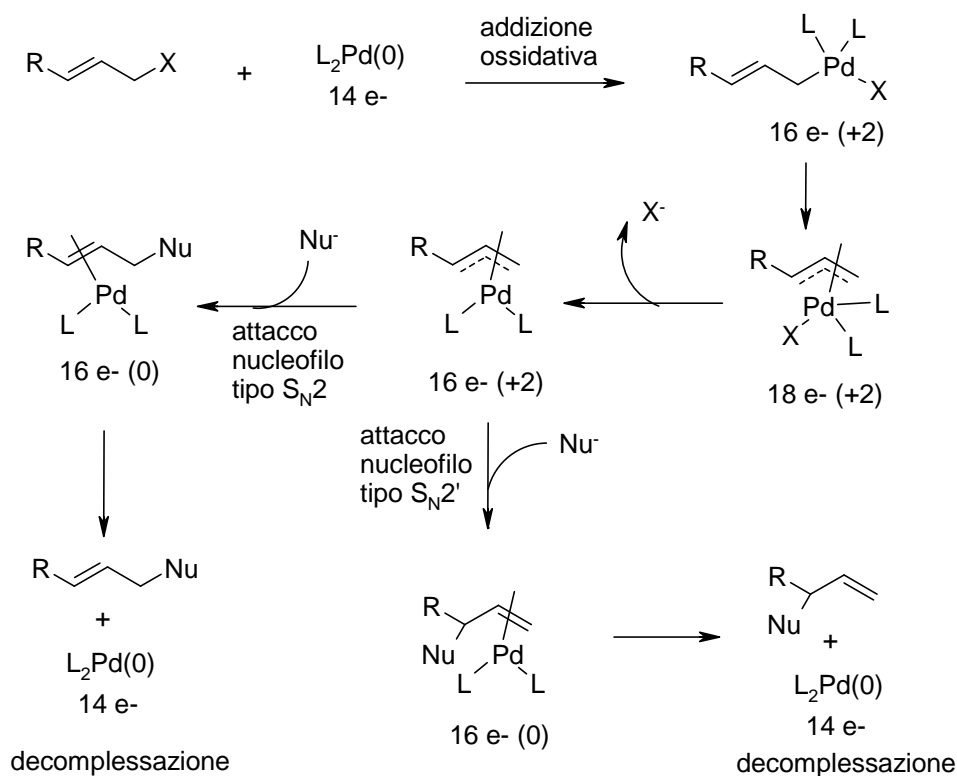


Oltre che con alogenuri (o triflati) arilici, alchenilici, alchinilici, benzilici, *l'addizione ossidativa dei complessi di Pd(0) ha luogo anche con derivati allylici* (Figura 13). Ci sono però delle importanti differenze:

1. il complesso di σ -allyl palladio che si forma non è stabile e riarrangia immediatamente a dare un **complesso di π -allyl palladio**;

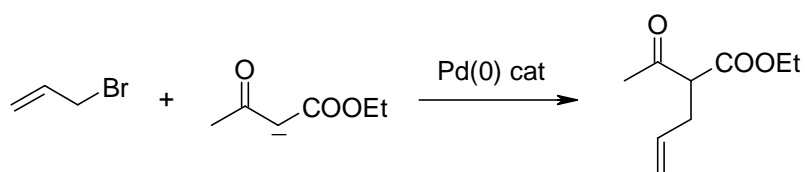
2. la reazione di addizione ossidativa, grazie alla maggiore reattività dei derivati allilici, avviene non solo con alogenuri (incluso Cl) e triflati, ma anche con allil esteri, allil carbonati, allil uretani etc.;
3. il complesso di π -allil palladio reagisce anch'esso con nucleofili (come i complessi σ visti in precedenza) e l'attacco può avvenire su entrambi gli estremi del sistema allilico, anche se generalmente coinvolge il carbonio allilico meno sostituito. Inoltre il nucleofilo può essere non solo un composto organometallico, ma anche un'ammina o l'anione di un composto a metileni attivi.

Figura 13



Un esempio è riportato in Figura 14:

Figura 14



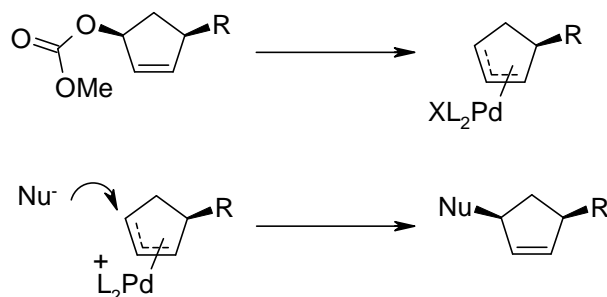
Molte reazioni di questo tipo possono decorrere anche in assenza del metallo. L'uso di palladio per generare complessi π -allilici può essere vantaggioso:

1. quando l'impiego di allil esteri o allil carbonati (anziché allil alogenuri) presenta vantaggi sintetici (ad esempio per reazioni intramolecolari);
2. quando con la catalisi di palladio è possibile avere un maggior controllo regio e stereochimico.

Per quanto riguarda gli aspetti regio e stereochimici delle allilazioni catalizzate da Pd(0):

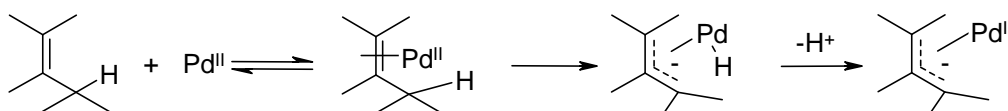
- le reazioni sono spesso regioselettive privilegiando l'attacco sul carbonio meno sostituito del sistema allilico;
- le reazioni procedono con totale *ritenzione*. Infatti, come visualizzato dall'esempio di Figura 15, il palladio attacca dalla parte opposta al gruppo uscente (*completa inversione*); successivamente il nucleofilo attacca dalla parte opposta al palladio (*completa inversione* anche in questo caso), dando quindi luogo complessivamente ad una reazione con *ritenzione*.

Figura 15



Lo stesso tipo di complessi può essere ottenuto direttamente dalle olefine per reazione con $PdCl_2$ o $Pd(TFA)_2$. La reazione con alcheni avviene tramite attacco elettrofilo agli elettroni π seguito dalla perdita di un protone, che avviene probabilmente tramite una specie instabile in cui l'idrogeno è legato al palladio (Figura 16).

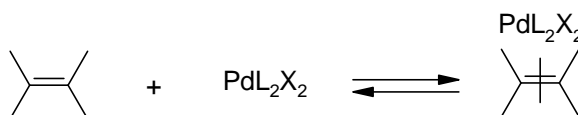
Figura 16



Reazioni catalizzate da Pd(II)

Nonostante la chimica del palladio si sia concentrata inizialmente sull'utilizzo di complessi di Pd(0), negli ultimi anni è parecchio aumentato l'interesse per le reazioni catalizzate da Pd(II), che presentano il vantaggio di generare legami C-C, C-N e C-O tramite funzionalizzazione di legami C-H.⁵ Infatti, mentre i complessi di Pd(0) sono dei buoni nucleofili, quelli di Pd(II) sono dei buoni elettrofili, proprietà che conferisce loro la possibilità di legarsi rapidamente con le olefine mediante un legame π (Figura 17).

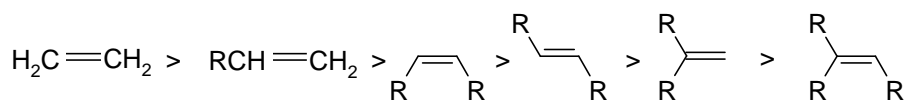
Figura 17



La stabilità del complesso dipende:

- dall'ingombro sterico; le olefine tetrasostituite non complessano (Figura 18);

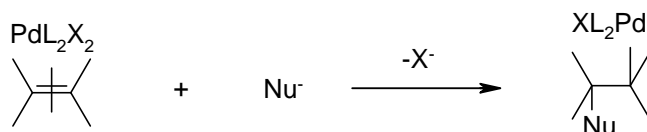
Figura 18



- da fattori elettronici: essendo elettrofilo, le olefine elettronricche complessano meglio il Pd(II). Tuttavia i complessi meno stabili sono anche i più reattivi nei passaggi successivi, pertanto, a parte le olefine tetrasostituite, tutti i tipi di olefina reagiscono.

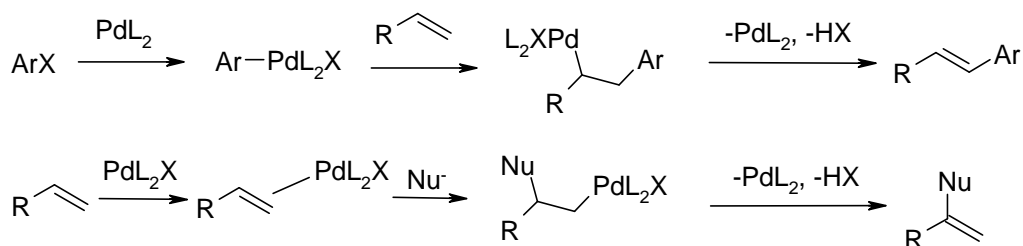
La complessazione rende l'olefina elettrofila, determinando quindi un umpolung di reattività ed attivandola all'attacco dei nucleofili. Ha quindi origine un complesso di σ -alchilpalladio che può dar luogo ad una serie di processi quali la β -eliminazione, la transmetallazione, l'inserzione di CO e l'eliminazione riduttiva tramite un secondo nucleofilo (Figura 19).

Figura 19



Vale la pena, a questo punto, valutare le analogie e le differenze tra questa reazione e quella di Heck. Infatti, entrambe danno origine ad intermedi di σ -alchilpalladio che presentano una reattività simile. La reazione più logica e frequente è la β -eliminazione a dare nuovamente un'olefina, che risulta più sostituita di quella di partenza (Figura 20).

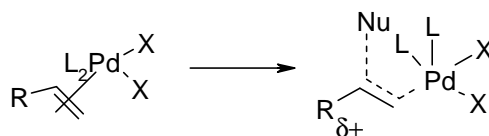
Figura 20



A parte questa analogia, vi sono però delle importanti differenze:

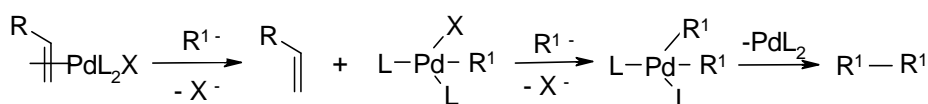
- la Heck, in genere, necessita di condizioni più drastiche (soprattutto in termini di temperatura) che favoriscono la β -eliminazione, rendendo difficili reazioni alternative. L'addizione nucleofila a complessi olefinici di Pd(II) avviene spesso a basse temperature e quindi l'intermedio è più suscettibile di reazioni diverse dalla β -eliminazione.
- Nella Heck, di solito, il nuovo sostituito si lega al carbonio meno sostituito del doppio legame. Nell'addizione nucleofila a complessi olefinici di Pd(II), il nucleofilo si lega al carbonio più sostituito. Nello stato di transizione, il carbonio che si lega al nucleofilo ha parziale carattere carbocationico (Figura 21).

Figura 21



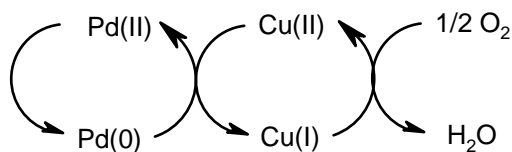
- Nella Heck il sostituito che si lega al doppio legame è un elettrofilo (Ar-X). Inoltre è sempre un sostituito al carbonio. Nell'addizione nucleofila a complessi olefinici di Pd(II) il nuovo sostituito è un nucleofilo. Nucleofili all'ossigeno (acqua, alcoli), all'azoto (ammine, solfonammidi, uree, carbammati) e alogenuri sono estremamente efficaci, mentre i nucleofili al carbonio (carbanioni stabilizzati) tendono a legarsi al palladio anzichè all'olefina (Figura 22).

Figura 22



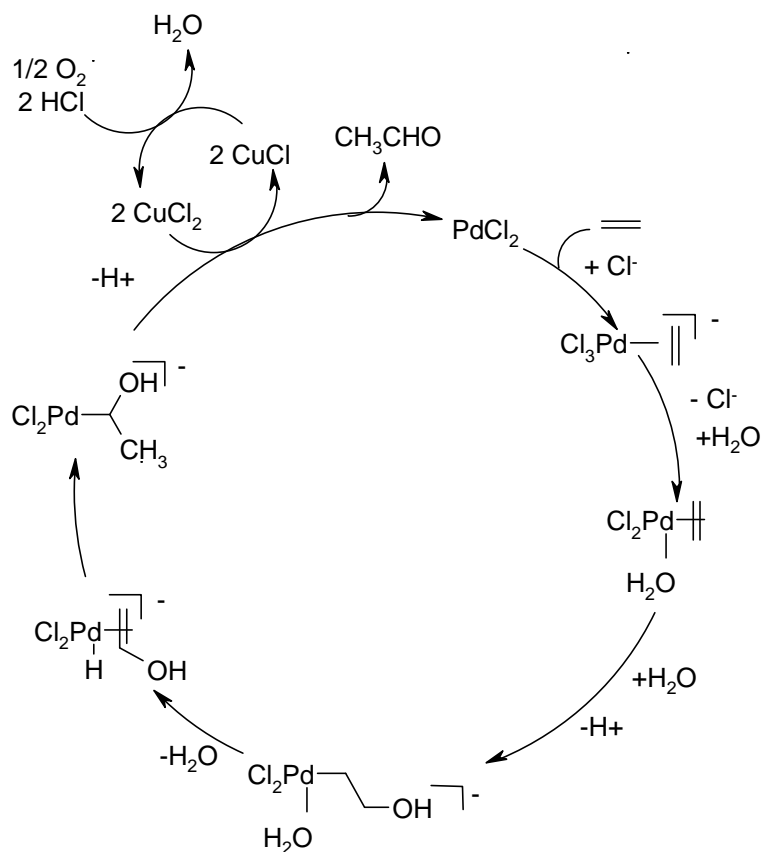
- Nelle Heck vengono spesso usati leganti fosfinici. Nelle addizioni nucleofile di Pd(II) a complessi olefinici le fosfine vengono ossidate o addirittura inibiscono la reazione.
- Nella Heck il processo di β -eliminazione finale rigenera Pd(0), vale a dire una specie nello stato di ossidazione adatto per riprendere il ciclo catalitico. Nell'addizione nucleofila di Pd(II) a complessi olefinici il metallo viene espulso come Pd(0) e si trova quindi in uno stato di ossidazione inadatto per riattivare il ciclo catalitico. Il processo globale richiede quindi Pd(II) stechiometrico, a meno di non operare in presenza di un agente ossidante per la rigenerazione di Pd(II). Come ossidanti generalmente si utilizzano sali di Cu(II), benzochinone o lo stesso ossigeno molecolare; quest'ultimo, ovviamente, è il più gradito dal punto di vista dell'impatto ambientale.⁶ A questo proposito, ha avuto notevole successo l'impiego di sali di Cu(II) in quantità co-catalitiche in presenza di ossigeno (Schema 4).

Schema 4



Storicamente il primo processo che ha visto l'impiego di una specie di Pd(II) fu il processo Wacker, scoperto nel 1894.⁷ Nella forma originale il processo Wacker prevedeva l'utilizzo di una quantità stechiometrica di Pd(II) per produrre dall'etilene acetaldeide. Negli anni successivi questa reattività fu applicata anche ad altre olefine per ottenere differenti composti carbonilici e Hoechst tra il 1957 e il 1959 rese possibile l'impiego di Pd(II) in quantità catalitica introducendo un ossidante. Il meccanismo del processo è di seguito riportato (Schema 5). Se l'olefina iniziale è un alchene asimmetrico, l'attacco dell'ossidrile avviene sul carbonio più sostituito (ad esempio, partendo dal propene il prodotto finale sarà l'acetone).

Schema 5



Reazioni catalizzate da Pd(IV)

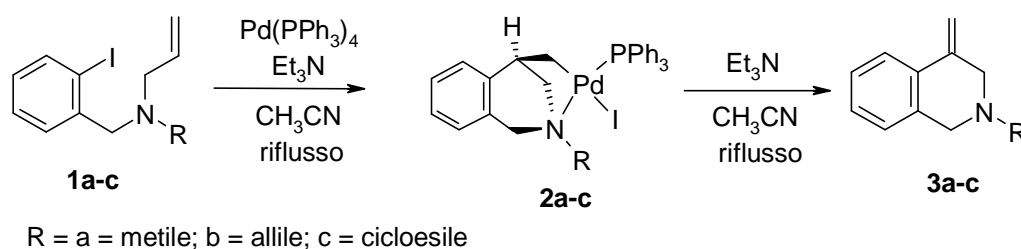
Recentemente in letteratura sono apparse reazioni che coinvolgono il sistema catalitico Pd(II)/Pd(IV).⁸ Anche in questo caso il Pd(II) coordina l'olefina generando il complesso π , questo evolve a complesso di σ -alchilpalladio(II) che però, a differenza del caso precedente, viene ossidato a σ -alchilpalladio(IV). Si ha infine eliminazione riduttiva che libera il prodotto e rigenera Pd(II) pronto a riprendere il ciclo catalitico. La differenza tra i due possibili meccanismi riguarda unicamente la coppia catalitica coinvolta nella reazione, rispettivamente Pd(0)/Pd(II) e Pd(II)/Pd(IV), nonché il momento in cui entra in gioco l'ossidante. Tra le due proposte meccanicistiche sicuramente la prima risulta essere la più accreditata dal momento che il palladio nello stato di ossidazione Pd(IV) è molto instabile.

PROCESSI DI CICLIZZAZIONE MEDIATI DA
COMPLESSI DI PALLADIO(0)

A. Complessi di σ -alchil palladio intermedi in reazioni di Heck intramolecolari: isolamento e attività catalitiche

In un precedente lavoro del nostro gruppo sono stati studiati complessi di σ -alchilpalladio intermedi della reazione di Heck.⁹ Nel corso di uno studio che aveva come scopo la sintesi di tetraidroisochinoline a struttura spiranica mediante una procedura sequenziale che implica una reazione di Heck intramolecolare ed una cicloaddizione 1,3-dipolare intermolecolare, è stato osservato che la ciclizzazione delle allilammine **1** in presenza di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e trietilammina in acetonitrile permette di isolare, invece degli attesi derivati isochinolinici **3**, i complessi di σ -alchil palladio **2** (Schema 6).

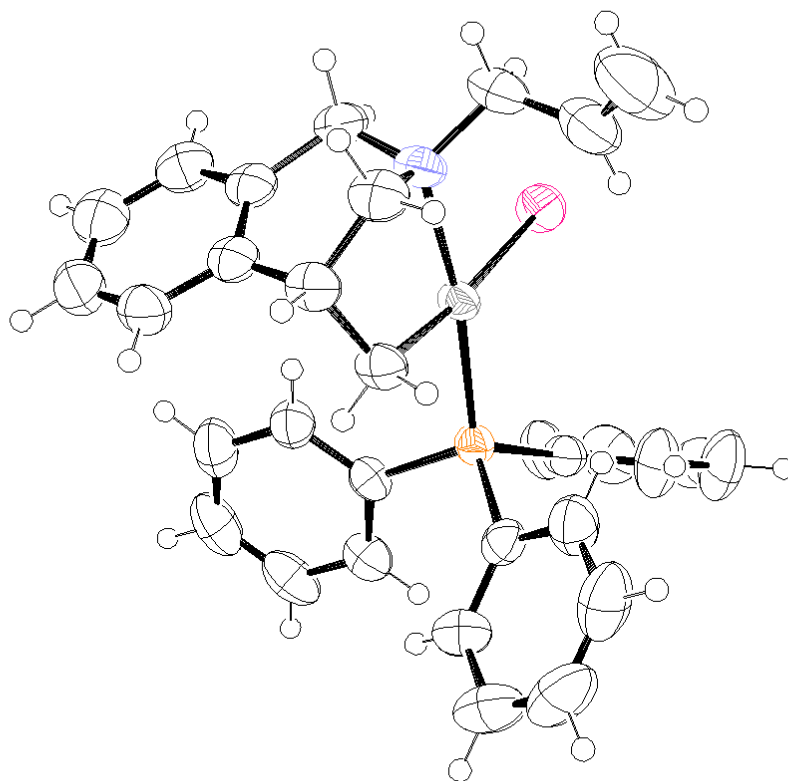
Schema 6



L'analisi diffrattometrica ai raggi X ha indicato inequivocabilmente la struttura a ponte **2b**, contenente un palladaciclo azotato a cinque termini (Figura 23). Utilizzando una quantità stechiometrica di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ i complessi **2a-c** erano stati isolati con una resa del 55-66%.

L'inibizione della β -eliminazione di idrogeno dall'intermedio di una reazione di Heck con conseguente isolamento e caratterizzazione del complesso di σ -alchilpalladio aveva già dei precedenti in letteratura,¹⁰ anche se gli esempi erano pochi.

Figura 23



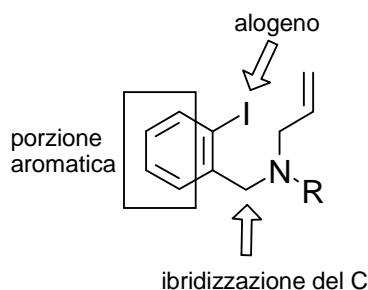
I complessi si erano rivelati altamente stabili all'aria, all'umidità, al riscaldamento (etanolo a riflusso) e alle basi (*i*-Pr₂EtN e piridina in CHCl₃). La marcata stabilità dei complessi **2a-c** potrebbe essere dovuta alla forte costrizione del palladaciclo imposta dalla giunzione pontata che impedisce la conformazione cisoide essenziale per avere una β -eliminazione dell'idruro.

Tra i complessi di organo palladio, i palladacicli hanno ricevuto un'attenzione particolare in letteratura. Ad esempio sono stati ampiamente testati come precatalizzatori nella costruzione di legami C-C e C-eteroatomo. Come conseguenza di questo aspetto e visti i risultati preliminari, si era deciso di espandere la casistica, per cercare di capire quali sono i requisiti strutturali necessari per garantire la stabilità degli intermedi di σ -alchilpalladio.¹¹ In Figura 24 sono evidenziate le parti dello scheletro base del prodotto di partenza che erano state modificate per questo scopo:

- i. l'ibridizzazione del carbonio benzilico

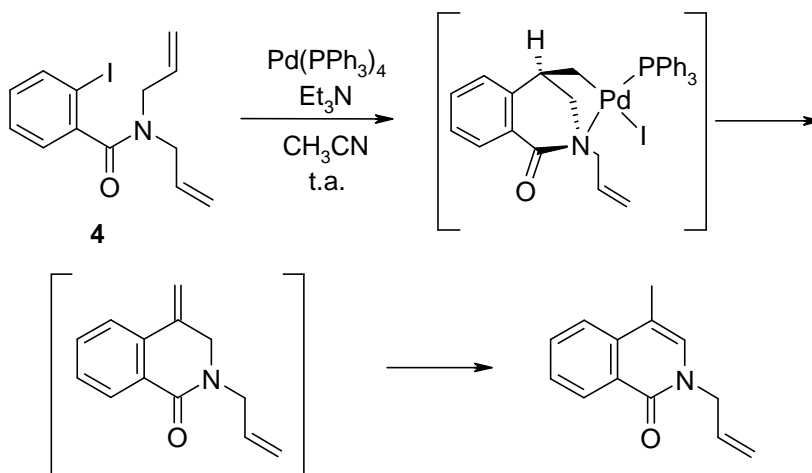
- ii. la natura dell'alogeno arilico
- iii. la porzione aromatica.

Figura 24



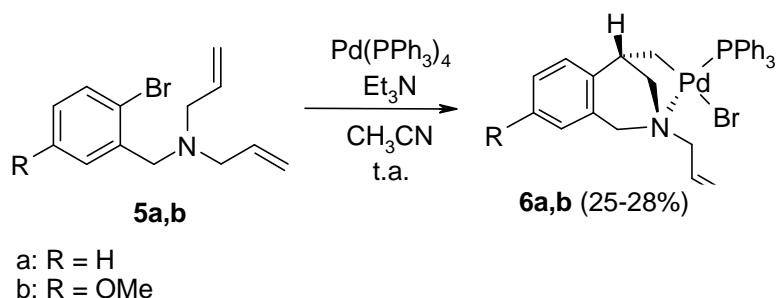
Si era pensato di impiegare substrati aventi la stessa distanza tra l'atomo di alogeno ed il legame etilenico delle ammine **1** per isolare altri complessi di σ -alchilpalladio analoghi a **2**. La scelta era caduta sulle *N*-alchil-*N*-allyl-2-iodobenzammidi **4**, vale a dire su derivati in cui il gruppo metilenico in posizione benzilica è stato sostituito da un gruppo carbonilico, ma queste ammidi non hanno portato alla formazione di complessi di σ -alchilpalladio stabili, dimostrando che la presenza del gruppo metilenico in posizione benzilica è una condizione necessaria perché il complesso sia sufficientemente stabile da poter essere isolato (Schema 7).

Schema 7



Si era poi sostituito lo iodio con il bromo: partendo quindi dalle corrispondenti allilammine **5** si erano ottenuti i complessi desiderati **6**, anche se in resa inferiore rispetto a quella ottenuta con lo iodio come alogeno (Schema 8).

Schema 8



A questo punto si era passati a studiare il comportamento di substrati contenenti un sistema indolico anziché benzenico. I composti **7**, per trattamento con una quantità stechiometrica di $\text{Pd(PPh}_3)_4$ in presenza di trietilammina in acetonitrile a temperatura ambiente, avevano permesso di isolare e caratterizzare i complessi di σ -alchilpalladio **8**, individuati dall'analisi degli spettri NMR al protone e al carbonio (Schema 9) e dall'analisi diffrattometrica ai raggi X, effettuata sui cristalli del complesso **8b** (Figura 25).

Schema 9

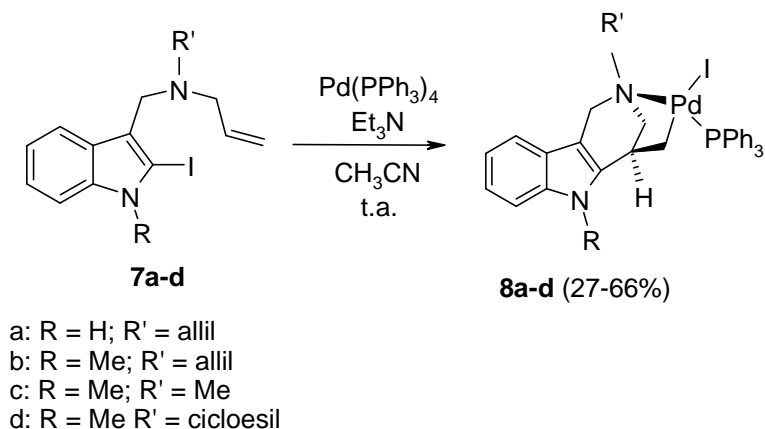
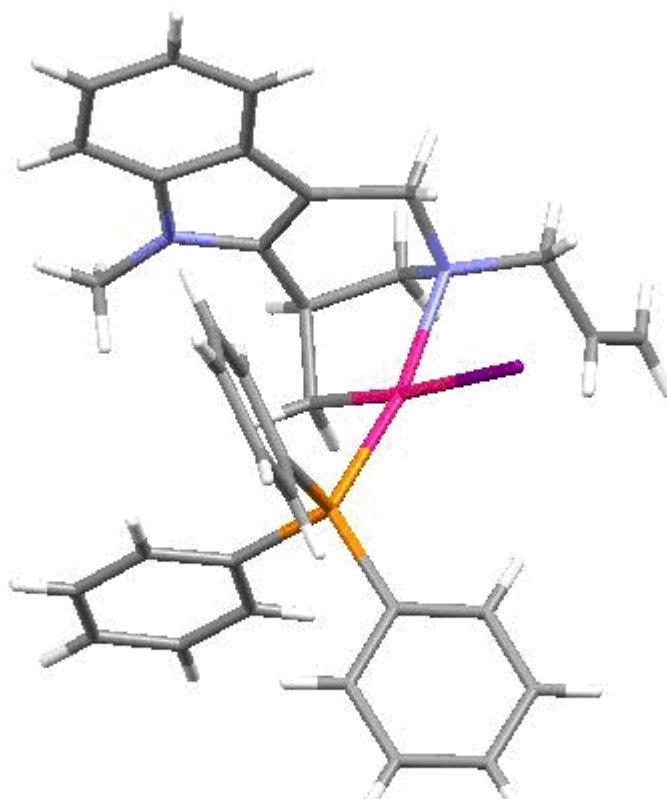


Figura 25



Questo risultato, ha costituito il primo esempio di isolamento sistematico di intermedi σ -alchilpalladio in processi di Heck intramolecolari.

Ottenuta questa varietà di palladacicli, abbiamo pensato di testarne le loro proprietà come precatalizzatori in reazioni palladio catalizzate. I palladacicli sono composti organometallici intensamente studiati ed alcuni sono efficaci precatalizzatori nella formazione di legami C-C. Spesso queste reazioni vanno condotte in condizioni controllate dovute all'instabilità dei palladacicli all'aria e in soluzione. L'elevata stabilità di questi complessi in presenza di aria, in soluzione e ad alta temperatura suggerisce una loro possibile applicazione come pre-catalizzatori in processi promossi da palladio, in particolare in reazioni di Heck, Suzuki e Stille.

Per prima cosa abbiamo valutato l'efficacia catalitica dei nostri palladacicli nella reazione di Heck tra acrilato di etile e iodobenzene in presenza di trietilammina come base e DMF come solvente o in "condizioni di Jeffery"¹² in presenza di acetato di sodio come base e tetrabutylammonio cloruro come additivo in acetonitrile a riflusso, o in DMF a 120°C. I risultati delle prove effettuate sono riepilogati in Tabella 1.

Tabella 1

$$\text{Arl} + \text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et} \xrightarrow{\text{palladaciclo}} \text{Ar-CH}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$$

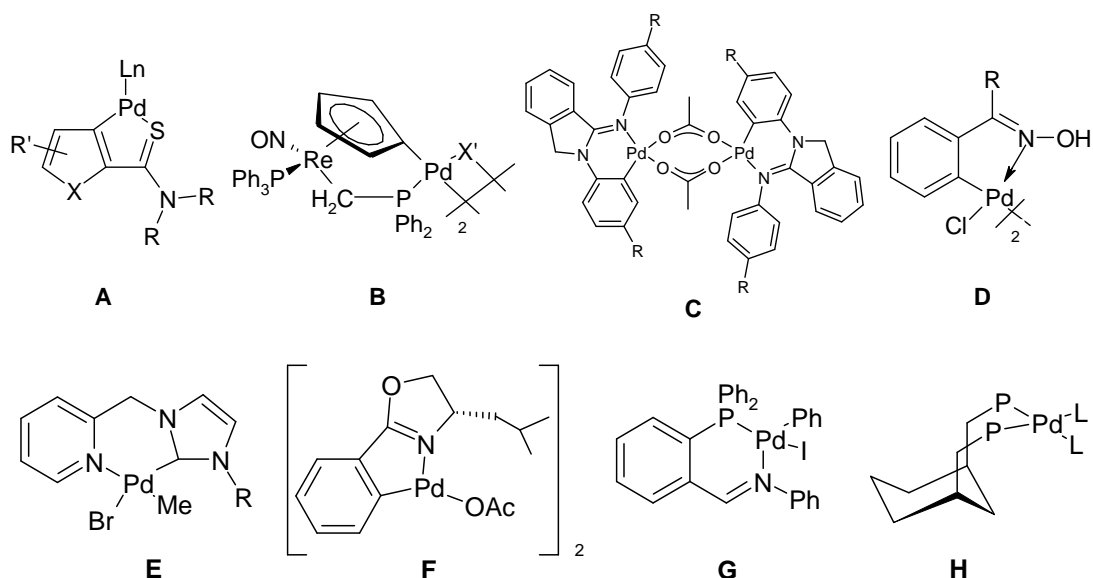
Entry	ArX	2b [%mol]	Base	Solvente	T [°C]	t [h]	Resa[%]
1	PhI	2b (0.01)	Et ₃ N	DMF	120	2	98
2	PhI	2b (0.001)	Et ₃ N	DMF	120	24	98
3	PhI	2b (0.0001)	Et ₃ N	DMF	120	24	12
4	PhI	8a (0.0001)	Et ₃ N	DMF	120	24	10
5	PhI	8b (0.0001)	Et ₃ N	DMF	120	24	9
6	PhI	6a (0.1)	Et ₃ N	DMF	120	2	76
7	PhI	6a (0.01)	Et ₃ N	DMF	120	24	-
8	PhI	2b (0.1)	AcONa Bu ₄ NCl	DMF	120	2	63
9	PhI	2b (0.1)	AcONa Bu ₄ NCl	CH ₃ CN	reflux	2	73
10	PhI	2b (0.01)	AcONa Bu ₄ NCl	CH ₃ CN	reflux	2	8
11	PhI	8b (0.1)	AcONa Bu ₄ NCl	CH ₃ CN	reflux	2	61
12	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -I	2b (0.001)	Et ₃ N	DMF	120	20	95
13	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -I	2b (0.001)	Et ₃ N	DMF	120	20	92

Le prove preliminari hanno mostrato che il palladaciclo **2b** agisce effettivamente da catalizzatore dando cinnammato di etile quantitativamente dopo 2 ore con una quantità di catalizzatore pari allo 0.01% e dopo 24 ore abbassando la quantità di catalizzatore allo 0.001 % (entries 1 e 2). Quando la quantità di catalizzatore è pari allo 0.0001% il prodotto di Heck è ottenuto con una resa del 12% (entry 3), corrispondente ad un TON di 120.000.

In letteratura ci sono molti esempi di reazioni di Heck su substrati attivati quali aril ioduri in cui i palladacicli agiscono come fonte di una specie cataliticamente attiva di Pd(0), e tipicamente i loro TONs sono compresi tra 10³ e 10¹⁰. Rispetto alla reazione tra iodobenzene e acrilato il composto **2b** ha un'attività catalitica

comparabile ad altri palladacikli, ad esempio quelli contenenti zolfo **A**¹³ o renio **B**¹⁴ o derivati imminici **C**¹⁵ o ossimici **D**¹⁶ anche se esistono sistemi **E**, **F**, **G** e **H** che funzionano meglio (Figura 26).¹⁷

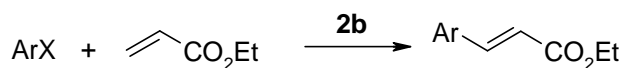
Figura 26



Gli iodo-(indolil)palladacikli **8a** e **8b** hanno mostrato un'attività catalitica comparabile (entries 4 e 5), viceversa il bromopalladaciclo **6a** è meno efficiente (entries 6 e 7 vs 1-5), in quanto deve essere utilizzato in quantità maggiore per avere la formazione di cinnamato. L'efficienza dei palladacikli **2b** e **8b** diminuisce in presenza di acetato di sodio e tetrabutylammonio cloruro in DMF o in acetonitrile. In queste condizioni il cinnammato di etile viene ottenuto in rese soddisfacenti solo utilizzando una quantità di catalizzatore pari allo 0.1% (entries 8, 9 e 11). Il palladaciclo **2b** è stato studiato anche nel coupling del 4-nitro- e 4-metossiiodobenzene con acrilato di etile. In entrambi i casi il precatalizzatore funziona bene ad un loading di 0.001%, dando i corrispondenti cinnammati in buone rese.

L'efficienza catalitica del complesso **2b** è stata anche valutata in reazioni di Heck con arilbromuri come substrati (Tabella 2). In generale sono richieste condizioni più drastiche (quantità più alte di catalizzatore, attivazione alle microonde) rispetto ai corrispondenti ioduri arilici.

Tabella 2



i) Et₃N (1 equiv)

ii) AcONa (1 equiv), Bu₄NCl (1 equiv)

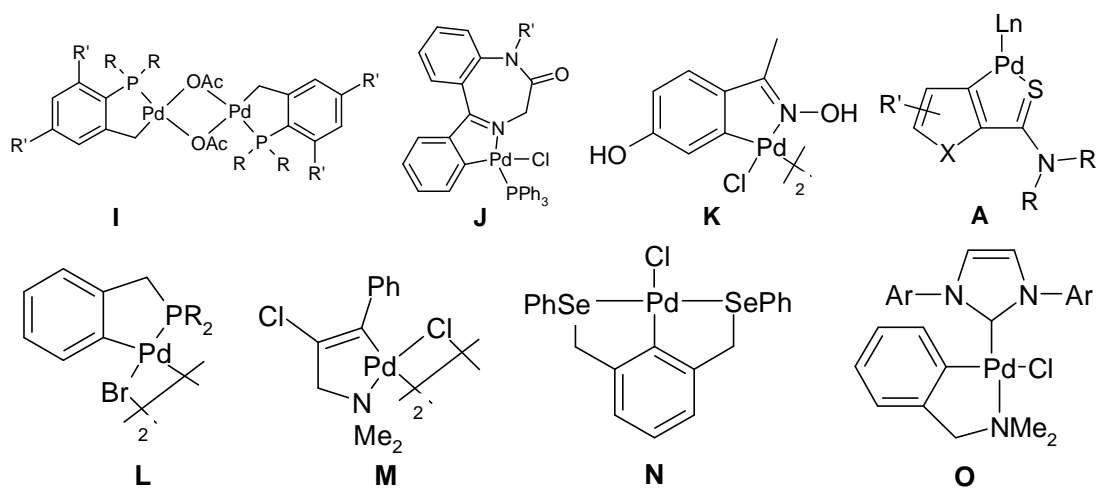
Entry	ArX	2b [%mol]	Procedura	Solvente	T [°C]	t [h]	Resa[%]
1	PhBr	1	Et ₃ N	DMF	120	24	25
2	PhBr	1	AcONa Bu ₄ NCl	DMF	120	48	8
3	PhBr	1	AcONa Bu ₄ NCl	CH ₃ CN	Reflux	48	—
4	PhBr	1	Et ₃ N	DMF	MW	1	27
5	PhBr	1	AcONa Bu ₄ NCl	DMF	MW	1	70
6	PhBr	0.1	AcONa Bu ₄ NCl	DMF	MW	4	< 5
7	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -Br	1	AcONa Bu ₄ NCl	DMF	MW	1	98
8	2-piridil-Br	1	AcONa Bu ₄ NCl	DMF	MW	1	81
9	3-piridil-Br	1	AcONa Bu ₄ NCl	DMF	MW	1	98
10	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -Br	1	AcONa Bu ₄ NCl	DMF	MW	1	62
11	2-tiofen-Br	1	AcONa Bu ₄ NCl	DMF	MW	1	87
12	PhCl	1	AcONa Bu ₄ NCl	DMF	MW	1	tracce

Il cinnammato di etile è ottenuto con rese molto basse usando 1% di catalizzatore e TEA come base in acetonitrile o DMF come solvente (entries 1-3). Risultati migliori sono ottenuti con attivazione alle microonde, in particolare lavorando in “condizioni di Jeffery” che forniscono il prodotto di Heck con una resa del 70% (entries 5 vs 4). Riducendo la quantità di catalizzatore allo 0,1% la resa diminuisce drasticamente (entry 6). A questo punto sono stati testati diversi bromuri arilici ed eteroarilici con acrilato di etile nelle condizioni della entry 5. I bromo derivati attivati, compreso l’anello piridinico, sono convertiti nei corrispondenti prodotti di coupling in buone rese (entries 7-9); 4-bromo-anisolo e 2-bromotiofene

danno i corrispondenti prodotti di Heck con una resa del 62% e 87% rispettivamente (entries 10 e 11). Il complesso **2b** si è rivelato quasi inattivo usando clorobenzene come substrato (entry 12).

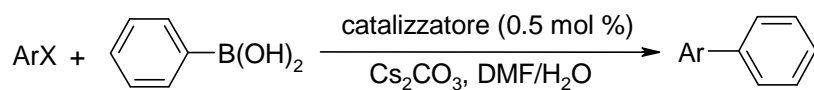
Considerando le arilazioni delle olefine usando palladacicli come catalizzatori sui bromuri arilici, il risultato ottenuto sul 4-bromo-anisolo (entry 10) è il più appropriato per confrontare l'efficacia del composto **2b** con i dati di letteratura.¹⁸ **2b** ha un TON paragonabile ai catalizzatori di Hermann-Beller e analoghi, **I**¹⁹ palladacicli contenenti gruppi azotati, **J**²⁰ ossime **K**^{17e,21} e solfuri **A**.¹³ In ogni caso è nota un'attività migliore ottenuta con altri sistemi **L, M, N, O** (Figura 27).²²

Figura 27



Sulla base di questi risultati, abbiamo valutato l'efficacia di questi composti come precatalizzatori di altre reazioni di cross coupling catalizzate da palladio (Tabella 3). In particolare, la reazione di Suzuki è un metodo comunemente usato per la costruzione di porzioni aromatiche biariliche sostituite.²³

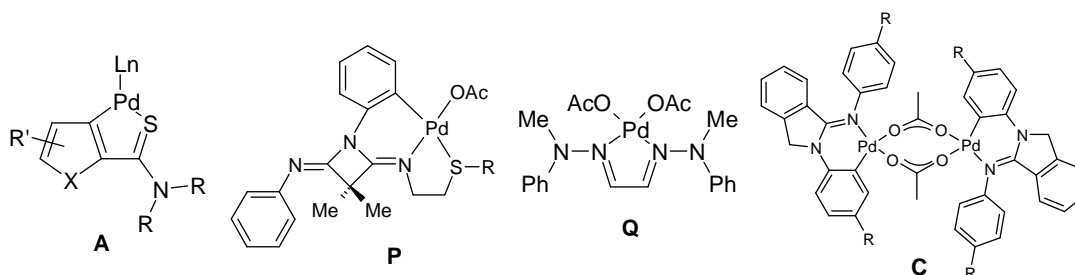
Tabella 3



Entry	ArX	Catalizzatore	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Resa [%]
1	PhI	2b	50	18	73
2	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -I	2b	50	18	81
3	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -I	8b	50	18	78
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -I	2b	50	18	66
5	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -I	8b	50	18	60
6	PhBr	2b	100	24	48
7	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -Br	2b	100	24	67
8	2-piridil-Br	2b	100	24	62
9	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -Br	2b	100	24	42
10	2-piridil-Br	2b	MW	1	18

L'influenza del complesso di σ -alchil palladio sulla performance della reazione di Suzuki è stata valutata utilizzando acido fenil boronico, Cs₂CO₃ come base in DMF/H₂O 4:1 come solventi. Da queste prove si è osservato che i composti **2b** e **8b** sono abbastanza attivi nel promuovere la reazione di formazione del legame C-C in condizioni relativamente blande in presenza di aria e umidità. In presenza di 0.5% di complesso **2b**, è possibile ottenere il coupling di una serie di ioduri e bromuri arilici ed eteroarilici con diversa disponibilità elettronica, che generano i corrispondenti bifenili, sebbene la conversione completa non sia mai stata osservata (entries 1, 2, 4 e 6-9). Questo risultato evidenzia che per la reazione di Suzuki su alogenuri arilici attivati, il palladaciclo **2b** non è un precatalizzatore competitivo con i sistemi migliori come i palladacicli triarilfosfiti che hanno un TON nell'ordine dei 10⁷-10⁸.^{19a} Comunque il suo comportamento sul 4-bromoanisolo è paragonabile ai risultati dei palladacicli contenenti zolfo **A** e **P**,^{13,24} gruppi idrazonici **Q**²⁵ o imminici **C** (Figura 28).¹⁵

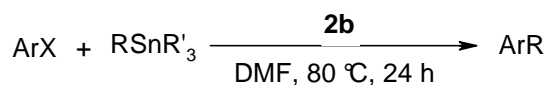
Figura 28



Il complesso indolico **8b** mostra un comportamento molto simile a **2b** (entries 3 e 5). Abbassando la quantità di catalizzatore, si compromette l'andamento della reazione. Il tentativo di migliorare le rese diminuendo i tempi di reazione tramite attivazione alle microonde non ha dato i risultati sperati (entry 10).²⁶

Infine abbiamo effettuato uno studio sull'uso dei nostri palladacikli come precatalizzatori nella reazione di Stille. In tutte le prove si sono testati ioduri e bromuri arilici con due diversi stannani, si è fissato **2b** come catalizzatore, DMF come solvente e 80° C come temperatura di reazione. (Tabella 4) I risultati migliori si sono ottenuti lavorando con 0.01% di precatalizzatore. Abbassando la quantità fino a 0.001% si è osservato un esito positivo della reazione di cross-coupling, ma con una resa più bassa dei prodotti.

Tabella 4



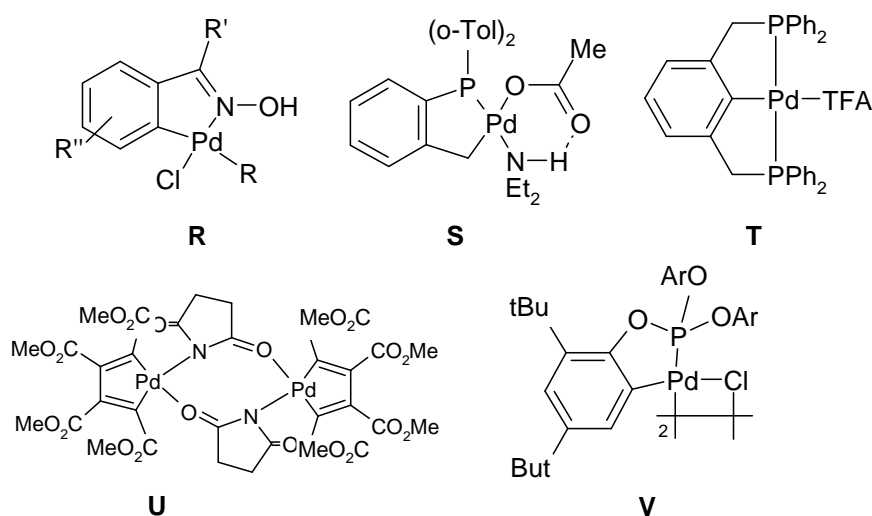
Entry	ArX	Stannano	2b [%mol]	Prodotto	Resa [%]
1	PhI	PhBu ₃ -Sn	0.01	Ph-Ph	83
2	PhI	PhBu ₃ -Sn	0.001	Ph-Ph	64
3	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -I	Me ₄ -Sn	0.01	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -Me	98
4	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -I	PhBu ₃ -Sn	0.01	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -Ph	99
5	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -I	PhBu ₃ -Sn	0.001	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -Ph	75
6	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -I	Me ₄ -Sn	0.01	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -Me	30
7	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -I	PhBu ₃ -Sn	0.01	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -Ph	59
8	PhBr	PhBu ₃ -Sn	0.01	Ph-Ph	69
9	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -Br	PhBu ₃ -Sn	0.01	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -Ph	82
10	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -Br	PhBu ₃ -Sn	0.001	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -Ph	59
11	<i>p</i> -CHO-C ₆ H ₄ -Br	Me ₄ -Sn	0.01	<i>p</i> -CHO-C ₆ H ₄ -Me	83
12	<i>p</i> -CHO-C ₆ H ₄ -Br	PhBu ₃ -Sn	0.01	<i>p</i> -CHO-C ₆ H ₄ -Ph	93
13	3-piridil-Br	PhBu ₃ -Sn	0.01	3-piridil-Ph	96
14	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -Br	PhBu ₃ -Sn	0.01	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -Ph	51

Il coupling tra fenil tributil stannano e iodo- o bromobenzene dà il bifenile con rese soddisfacenti (entries 1 e 8). Una casistica di alogenuri arilici contenenti gruppi elettronattrattori, inclusa la 3-bromopiridina, sono stati convertiti in prodotti di coupling con Me₄Sn e PhBu₃Sn in buone rese (entries 3, 4, 9, 11-12). Per il bromo- e iodoanisolo, il prodotto di coupling si ottiene con una resa tra il 30 e il 59% (entries 6, 7 e 14).

In confronto alle reazioni di Heck e di Suzuki, il coupling di Stille è molto meno studiato. Il palladaciclo **2b** ha un TON di 59000 per la reazione sul 4-nitro-bromobenzene ed è migliore sugli alogenuri arilici attivati dei complessi contenenti

un'ossima **R**²⁷ e dei catalizzatori di Hermann-Beller **S**.²⁸ Per quanto riguarda la reazione sul bromoanisolo (TON 5100) il comportamento di **2b** rispecchia quello dei "PCP pincer" **T**²⁹ ed è migliore di quello dei complessi di Pd-ciclopentadienile.**U**³⁰ Comunque, la sua efficacia è più bassa di quella dei palladacicli triarilfosfiti, che risultano essere i precatalizzatori migliori in questo tipo di reazioni. **V** (Figura 29).³¹

Figura 29

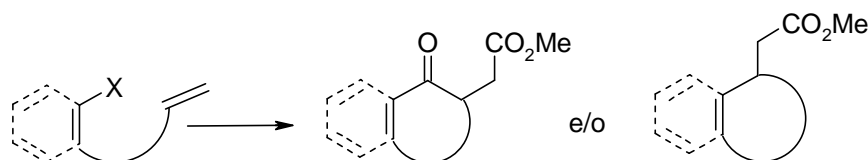


È importante notare che tutti i palladacicli sono ancora attivi dopo lunghi stoccaggi all'aria e a temperatura ambiente, e presentano un'eccellente stabilità termica, mostrando decomposizione solo dopo essere stati riscaldati per più di 48 ore in presenza di una base. Questo significa che sono molto più stabili all'aria, in soluzione e ad alta temperatura del Pd(PPh₃)₄ usato per la loro sintesi.

B. Ciclizzazione-carbonilazione palladio catalizzata come via di sintesi di 4-(metossicarbonilmetil)-3,4-diidroisochinolinoni

Questa parte del lavoro ha riguardato la messa a punto di un protocollo sintetico di sistemi metilcarbometossi-sostituiti tramite ciclizzazione intramolecolare di alogenuri arilici opportunamente sostituiti, attraverso un processo di palladazione carbonilativa, come visualizzato nella Figura 30.³²

Figura 30



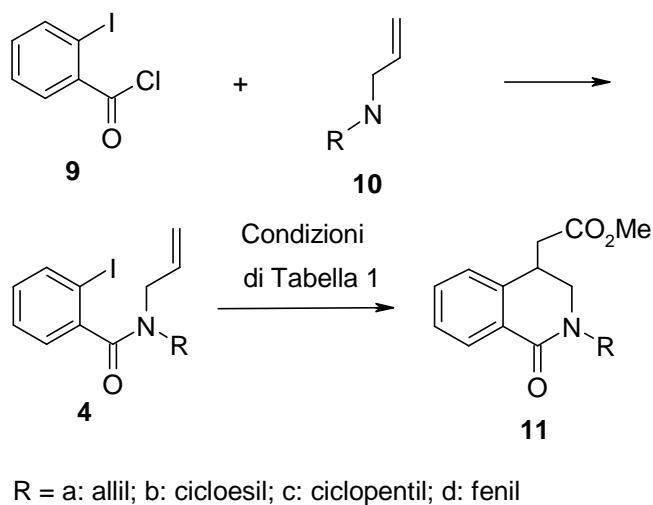
Le carbonilazioni Pd-catalizzate di substrati insaturi, sia che avvengano con incorporazione di CO nel ciclo³³ o che avvengano con un processo di formazione di anelli aventi un gruppo carbonile esociclico,³⁴ rappresentano una metodologia interessante per la sintesi di composti carbo- ed eterociclici funzionalizzati.³⁵

In questo campo le ciclizzazioni carbonilative di alogenuri arilici o vinilici recanti una funzionalità etilenica sono processi utili per la preparazioni di derivati degli acidi carbossilici aromatici o etero aromatici.³⁶

Tra gli eterocicli azotati, le isochinoline rappresentano dei prodotti molto interessanti, a causa della loro presenza in un'ampia gamma di composti biologicamente e farmacologicamente attivi.³⁷

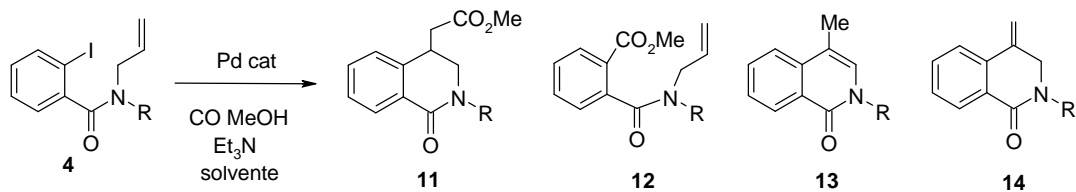
Come prodotti di partenza adatti a costruire lo scheletro isochinolinico, abbiamo scelto di trattare alcuni alogenuri arilici già impiegati per lo studio e l'isolamento dei complessi di σ -alchilpalladio in condizioni catalitiche "Heck-type" in presenza di monossido di carbonio. In particolare si sono utilizzate le *N*-alchil-*N*-allil-2-iodobenzammidi **4**, viste in precedenza, facilmente disponibili a partire da 2-iodobenzoil cloruro **9** e *N*-alchil-*N*-allilammine **10a-d** (Schema 10).

Schema 10



Per verificare la fattibilità della ciclizzazione intramolecolare delle ammidi **4**, abbiamo studiato la reazione intramolecolare sulla *N,N*-diallilammide **4a**, in presenza di trietilammina (2 equiv.), MeOH (4 equiv.) e una quantità catalitica di $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. La reazione è stata condotta in acetonitrile a 80 °C in atmosfera di monossido di carbonio (50 atm). In queste condizioni, il derivato 3,4-diidroisochinolinico **11a** è stato ottenuto con una resa del 32%, insieme a una certa quantità di prodotto metossicarbonilato aperto **12** e di prodotto **13** derivante dallo shift del doppio legame C-C del prodotto di Heck **14** che si forma inizialmente. Quest'ultimo è stato osservato nello spettro NMR del grezzo di reazione, ma non è stato possibile isolarlo. Sul substrato **4a** si è effettuato uno screening di diverse combinazioni di catalizzatore, solvente e pressione con lo scopo di ottimizzare la reazione e prevenire la formazione del prodotto aperto derivante dalla alcossi-carbonilazione dell'atomo di carbonio aromatico portante lo iodio.

Tabella 5

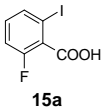
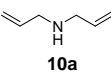
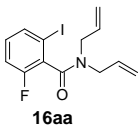
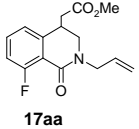
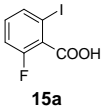

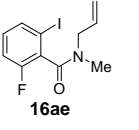
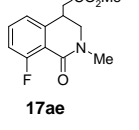
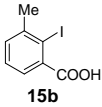
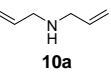
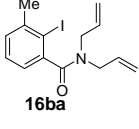
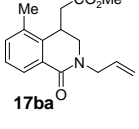
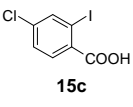
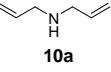
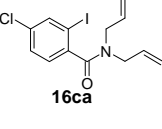
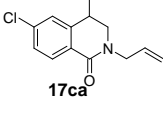
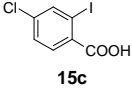
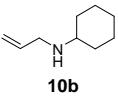
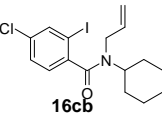
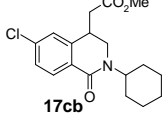
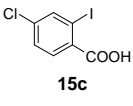
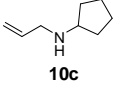
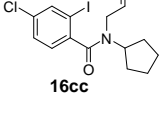
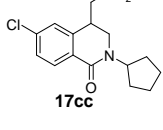
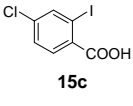
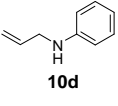
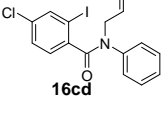
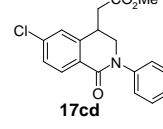
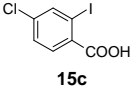

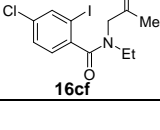
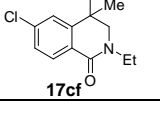


Entry	Catalizzatore	MeOH [equiv.]	Solvente	Pressione [atm] / T [°C]	R	Resa [%]		
						11	12	13
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	4	CH ₃ CN	50 / 80	allil	32	40	13
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	4	DMF	50 / 80	allil	15	36	21
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	4	CH ₃ CN	50 / 100	allil	26	34	—
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	4	CH ₃ CN	100 / 80	allil	59	4	—
5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	4	CH ₃ CN	100 / 120	allil	51	6	—
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	40	CH ₃ CN	100 / 80	allil	13	64	—
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	—	MeOH	100 / 80	allil	—	—	—
8	PdCl ₂ (P ^t ol ₃) ₂	4	CH ₃ CN	100 / 80	allil	55	6	—
9	PdCl ₂ (Pcicloesil ₃) ₂	4	CH ₃ CN	100 / 80	allil	52	5	—
10	Pd(PPh ₃) ₄	4	CH ₃ CN	100 / 80	allil	43	8	—
11	Pd sponge + PPh ₃	4	CH ₃ CN	110 / 80	allil	—	—	—
12	Pd black	4	CH ₃ CN	110 / 80	allil	5	8	—
13	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	4	CH ₃ CN	100 / 80	cicloesil	58	—	—
14	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	4	CH ₃ CN	100 / 80	ciclopentil	55	—	—
15	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	4	CH ₃ CN	100 / 80	fenil	61	—	—

Dai risultati riportati in Tabella 5, emergono alcune considerazioni. Per prima cosa, la carbonilazione avviene solo in presenza di un sistema catalitico portante leganti fosfinici. Infatti $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PTol}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{Pcicloesil}_3)_2$ e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ danno risultati simili, anche se il migliore è stato ottenuto lavorando con $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. La reazione richiede l'uso di solventi polari aprotici, tra i quali l'acetonitrile è il più adatto. L'aggiunta di un co-solvente, come toluene, DMF, THF o DMSO non migliora le rese. Usando MeOH come solvente si recupera solo prodotto di partenza non reagito. La temperatura è un altro parametro importante e quella ottimale è 80 °C. Lavorando a temperature più alte le rese si abbassano, in quanto si forma una quantità maggiore di prodotti di degradazione. Infine, la conversione di **4** avviene con le rese migliori alla pressione di 100 atmosfere. Ottimizzati i parametri, abbiamo ciclizzato nelle condizioni della entry 4 le *N*-allilammidi **4b-d**, ottenute da *N*-alchil e *N*-aril-*N*-allilammine commercialmente disponibili. Le rese dei prodotti di ciclizzazione **11b-d** sono del 55-61%.

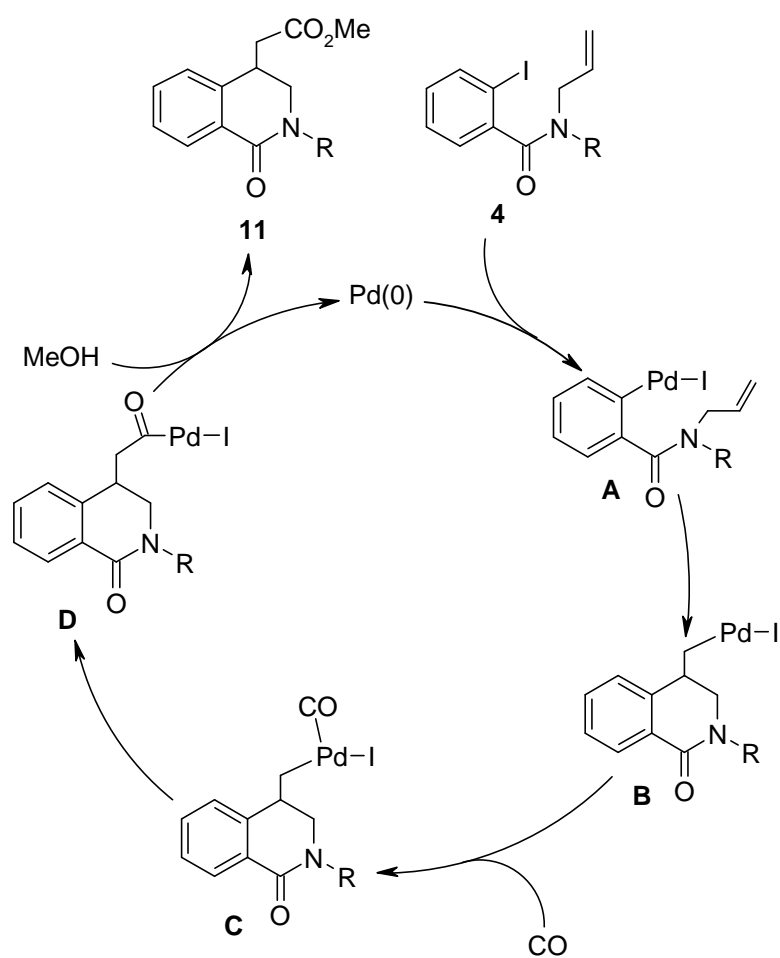
Nelle stesse condizioni di reazione, abbiamo poi ciclizzato le allilammidi **16** ottenute a partire dagli acidi 2-iodo benzoici variamente sostituiti **15**. Le reazioni decorrono analogamente a quelle sulle ammidi **4**, dando le 4-[(metossicarbonil)metil]-3,4-diidroisochinoline **17** (Tabella 6).

Tabella 6

Entry	Acidi carbossilici	Allilammine	Ammidi	Prodotti	Rese
1	 15a	 10a	 16aa	 17aa	86
2	 15a	 10e	 16ae	 17ae	67
3	 15b	 10a	 16ba	 17ba	52
4	 15c	 10a	 16ca	 17ca	87
5	 15c	 10b	 16cb	 17cb	71
6	 15c	 10c	 16cc	 17cc	68
7	 15c	 10d	 16cd	 17cd	83
8	 15c	 10f	 16cf	 17cf	55

Per quanto riguarda il meccanismo, l'addizione ossidativa del Pd(0) al legame C-I dello ioduro arilico **4** genera il corrispondente complesso di Pd(II) **A**. La seguente carbopalladazione intramolecolare genera il complesso di σ -alchil palladio **B**. Il monossido di carbonio da un complesso con un legante di tipo carbonilico (**C**) e l'inserzione del C-O nel legame Pd-C, che avviene più velocemente della β -eliminazione, forma il complesso di acil-palladio **D**. L'attacco nucleofilo del MeOH dà il prodotto **11** e rigenera la specie di Pd(0) cataliticamente attiva (Schema 11).

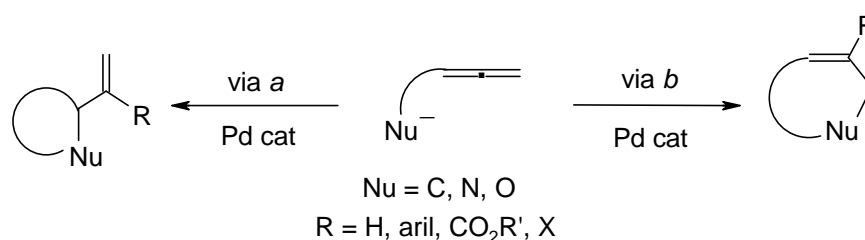
Schema 11



C. Reazioni intramolecolari di N-allenamidi dell'acido 2-indolcarbossilico catalizzate da palladio: carboamminazioni e idroamminazioni promosse dalle microonde

Negli ultimi decenni la reattività dei substrati allenici è stata molto studiata a causa delle interessanti proprietà dovute ai loro doppi legami cumulati.³⁸ In questo campo è cresciuto l'interesse verso ciclizzazioni catalizzate da metalli di transizione di alleni funzionalizzati come metodo per preparare carbo- ed etero cicli contenenti un gruppo olefinico sostituito,³⁹ che può essere un utile intermedio per la sintesi di prodotti naturali e di interesse farmaceutico.⁴⁰ I catalizzatori a base di palladio sono stati spesso impiegati in reazioni di ciclizzazione di alleni portanti un gruppo funzionale nucleofilo, generando un composto ciclico contenente un olefina endo- o esociclica (Figura 31).^{41,42}

Figura 31

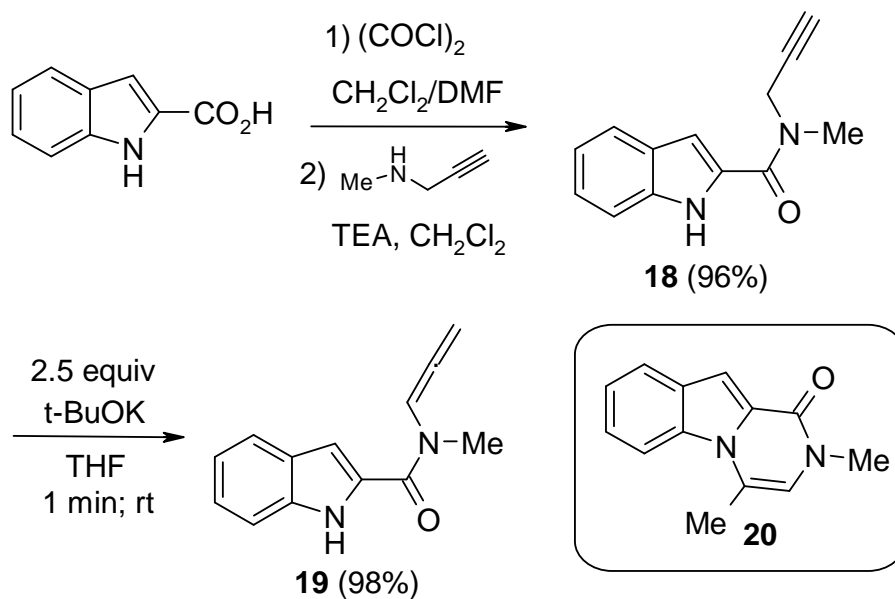


Tra i differenti tipi di derivati 1,2 dienici, le allenammidi rappresentano una classe versatile ed efficace di “building blocks” per generare eterocicli azotati.⁴³

Il nostro interesse si è focalizzato sulla ciclizzazione Pd-catalizzata di indolil-allenammidi, tramite processi divergenti di carboamminazione o idroamminazione, a dare imidazo[1,5-*a*]indoli vinil sostituiti.

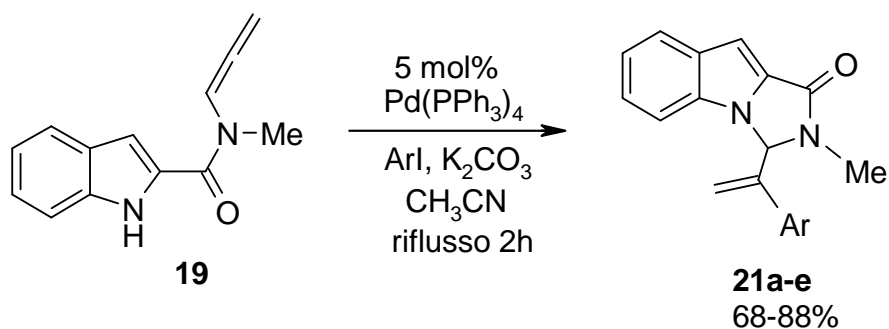
L'allene scelto è sintetizzato dall'acido 2-indol-carbossilico (Schema 11). La sua conversione nella propargilammide **18** e la successiva isomerizzazione prototropica promossa da *t*-BuOK avvengono quantitativamente. Per la formazione dell'allene **19** è cruciale evitare il contatto con la base per tempi più lunghi di un minuto, per evitare l'attacco nucleofilo dell'azoto al carbonio centrale della porzione dienica che genera il pirazino[1,2-*a*]indolo **20**.

Schema 11



Per prima cosa abbiamo studiato la ciclizzazione del composto **19** sfruttando la reattività nota dei complessi di π -allil-palladio, generati per carbopalladazione dell'allene con i nucleofili.⁴⁴ Sul nostro substrato il secondo step del processo domino può essere realizzato sia dall'atomo di azoto, sia dall'atomo di carbonio in posizione 3 dell'anello indolico. Nelle migliori condizioni tipicamente usate per promuovere questo tipo di reazioni (1.5 equivalenti di ArI , 8 mol % di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 4.0 equivalenti di K_2CO_3), la ciclizzazione avviene, generando l' α -stiril imidazo[1,5-*a*]indolo **21a** (Schema 12). Per ottimizzare la reazione sono stati testati diversi solventi (DMF, DMA, acetonitrile, diossano) e tra questi l'acetonitrile è risultato essere il migliore. La reazione decorre in modo doppiamente selettivo, infatti solo l'atomo di azoto è in grado di fungere da nucleofilo e reagisce unicamente l'atomo di carbonio interno, dando complessivamente un processo di carbopalladazione/amminazione 5-eso-allilica. La reazione è stata estesa a differenti ioduri arilici, dando i prodotti **21a-e**.

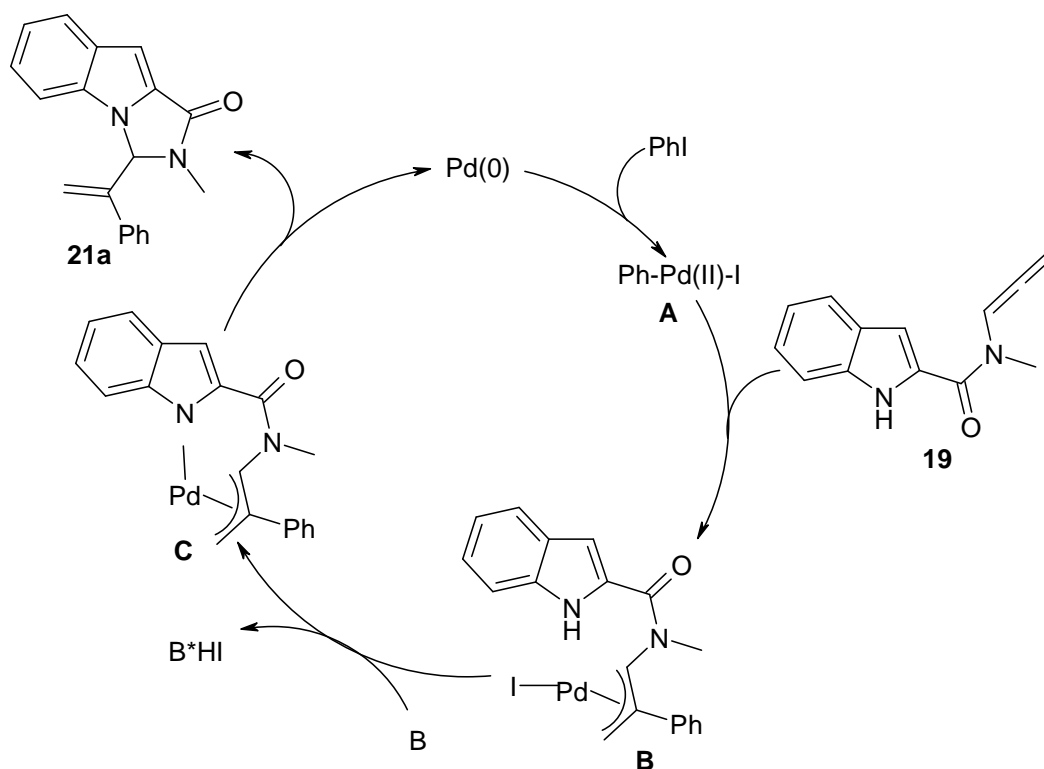
Schema 12



$\text{Ar} = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{COMe-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Et-4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$

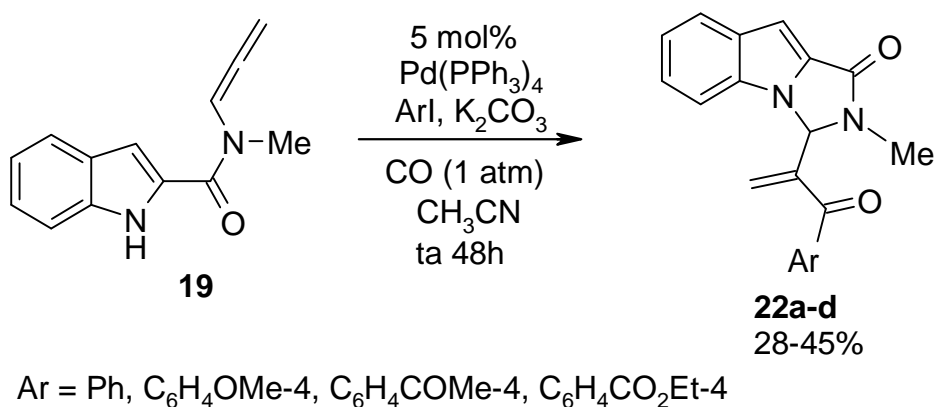
Per quanto riguarda il meccanismo il primo step prevede la formazione *in situ* del complesso Ph-Pd(II)-I (**C**) tramite addizione ossidativa del Pd(0) allo iodobenzene, seguito dall'attacco sul carbonio centrale dell'allene con conseguente formazione del complesso π -allilico (**D**). La coordinazione del Pd da parte dell'azoto per intervento della base a dare la specie (**E**) e l'attacco nucleofilo dello stesso atomo di azoto in posizione α chiudono il ciclo con formazione di **21a** e rilascio di Pd(0) (Schema 13).

Schema 13



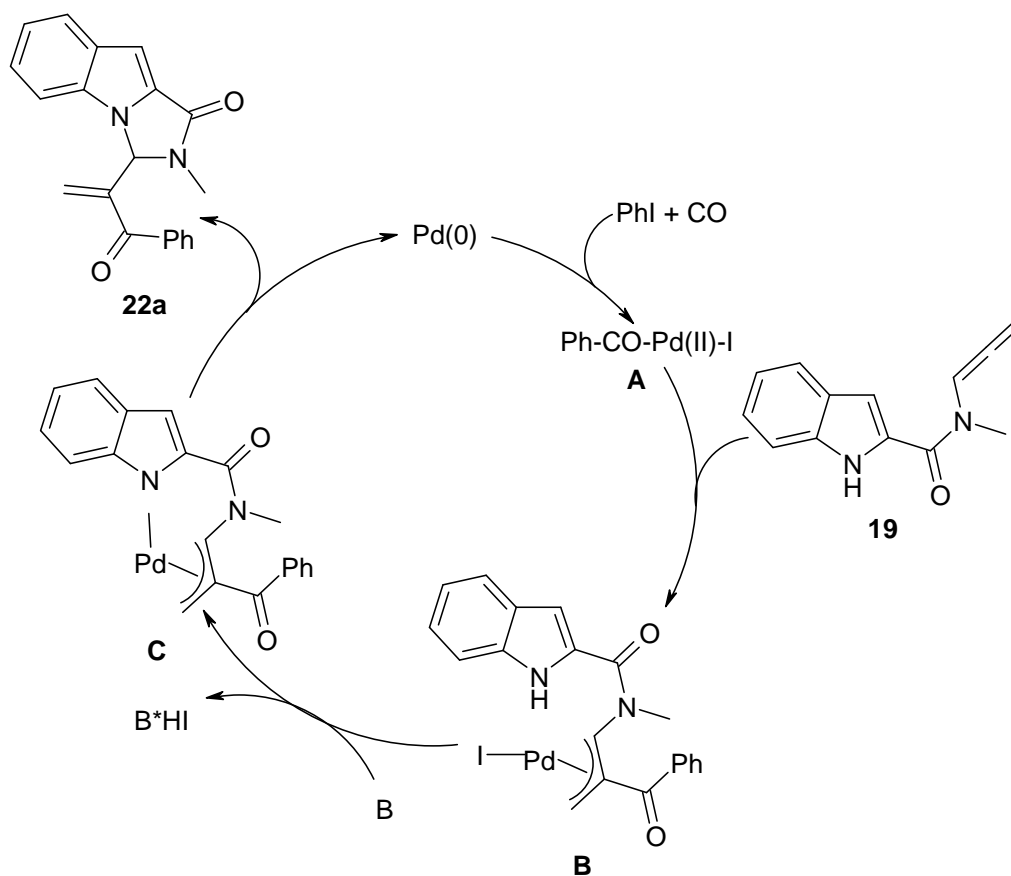
Nonostante le carbonilazioni catalizzate da palladio⁴⁵ e le loro applicazioni sui derivati allenici⁴⁶ siano reazioni ben note, sono noti solo pochi esempi di questo tipo di reazioni condotte in condizioni carbonilative⁴⁷ e questo ci ha spinto a testare il processo di carboamminazione domino in atmosfera di monossido di carbonio (Schema 14). Usando lo stesso catalizzatore, base e solvente, la conversione dell'allenammide **19** in presenza di CO genera in prodotto **22a**, anche se in rese modeste, che porta una porzione enonica sul nucleo imidazo[1,5-*a*]indolico. La casistica è stata estesa con diversi ioduri arilici, ma la reazione con il 4-nitroiodobenzene non ha dato il prodotto di carbonilazione ma solo quello di carboamminazione **21e**.

Schema 14



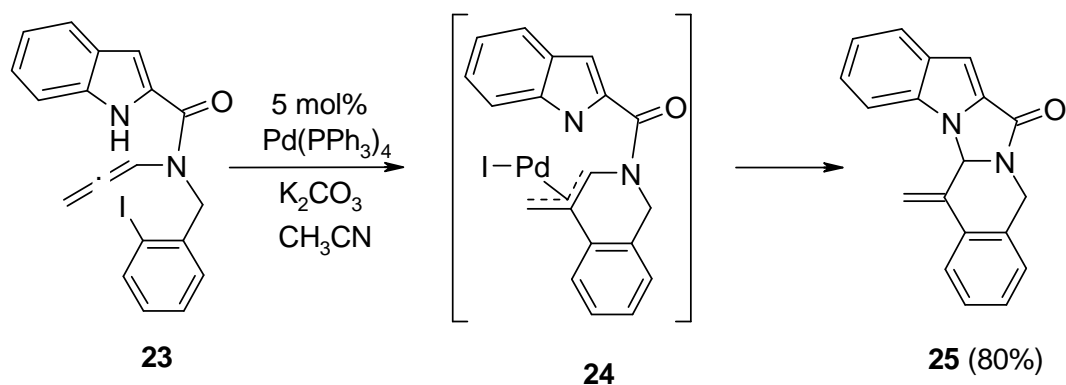
Il meccanismo di formazione di **22** prevede un percorso del tutto analogo a quello proposto per il derivato **21**, con la sola variante che il complesso di palladio(II) derivante dall'addizione ossidativa sullo iodobenzene subisce inserzione di monossido di carbonio prima dello step di carbopalladazione (complesso **A**) a dare il nuovo complesso π -allilico (**B**). Allo stesso modo l'amminazione intramolecolare allilica sull'intermedio **C** genera il prodotto finale (Schema 15).

Schema 15



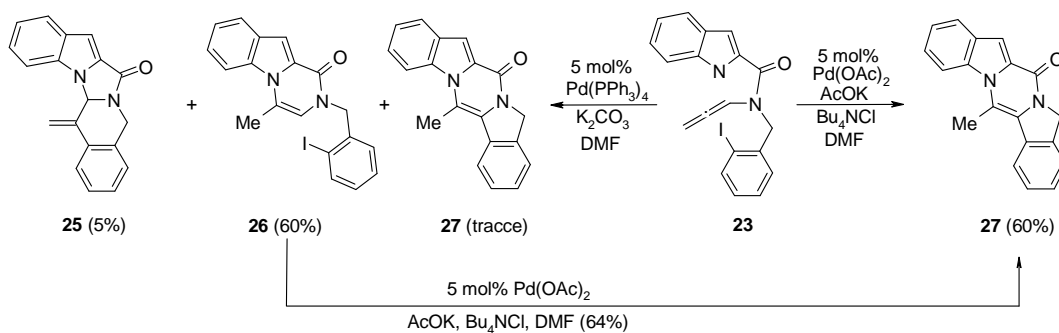
Successivamente abbiamo studiato il comportamento dell'allenammide **23** *o*-iodoaril sostituita, sintetizzata allo scopo di dare intramolecularmente anche l'iniziale processo di carbopalladazione della sequenza domino.⁴⁸ In letteratura sono riportati solo rari esempi di versioni doppiamente intramolecolari di carboamminazioni degli alleni. Il trattamento dell'allene **23**, ottenuto dalla corrispondente propargilammide, con $\text{Pd(PPh}_3)_4$ come catalizzatore e K_2CO_3 in acetonitrile genera il prodotto pentaciclico ad anelli fusi **25** (Schema 16). In questo caso il complesso chiave di π -allilpalladio ha la struttura **24**, che permette la formazione dell'anello imidazolico tramite attacco nucleofilo dell'azoto indolico.

Schema 16



Come in precedenza, l'uso dell'acetonitrile come solvente è essenziale per massimizzare la resa del prodotto di carboamminazione domino **25**. Infatti, l'uso della DMF produce una grande quantità di prodotto **26** insieme a tracce di prodotti pentaciclici **25** e **27** (Schema 17). Il derivato pirazinico **26** può essere giustificato dall'attacco nucleofilo dell'atomo di azoto al carbonio centrale dell'allene, analogamente per quanto avviene con il composto **20**. Lo iododerivato **26** è il precursore di **27**, come verificato da una reazione di Heck intramolecolare condotta sul doppio legame pirazinico in condizioni "ligand-free" (Schema 17). Il sistema pentaciclico **27** è ottenuto anche direttamente dall'allene **23**, nelle stesse condizioni, che sono in grado di promuovere sia lo step di aminazione sia la reazione di Heck (Schema 17).

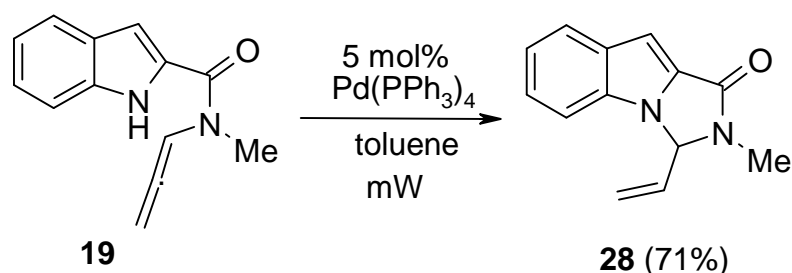
Schema 17



Cercando nuove condizioni per ampliare la reattività di questi substrati, abbiamo studiato il comportamento dell'allenammina **19** sottoposta ad irraggiamento

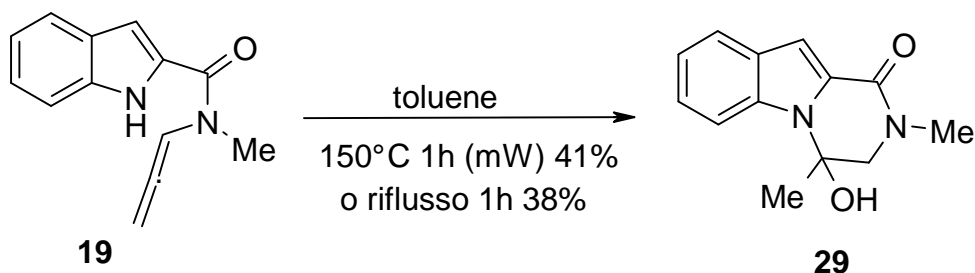
alle microonde.^{49,50} Ne è emerso che l'attivazione alle microonde è in grado di promuovere un'idroaminazione 5-eso-allilica in presenza unicamente di $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ come catalizzatore, generando il prodotto **28** (Schema 18). Le reazioni di idroaminazioni di alleni catalizzate da metalli di transizione rappresentano una buona via di sintesi di eterocicli azotati.⁵¹ Tuttavia, gli esempi di processi di idroaminazione Pd-catalizzata riportati in letteratura sono pochi.⁵²

Schema 18



Perché il processo di idroaminazione vada a buon fine è necessaria sia la presenza di un catalizzatore a base di palladio, sia dell'irraggiamento alle microonde. Infatti, lavorando in assenza di attivazione alle microonde si ottiene solo una complessa miscela di prodotti di degradazione, mentre l'assenza di palladio permette di ottenere la formazione del un composto pirazino[1,2-*a*]indolico idrossi sostituito **29** (Schema 19) con una resa del 41%. Quest'ultimo deriva da **20** per addizione formale di acqua, e per la sua sintesi l'attivazione alle microonde non è essenziale, in quanto si ottiene con il 38% di resa anche per riscaldamento di una soluzione di **19** in toluene.

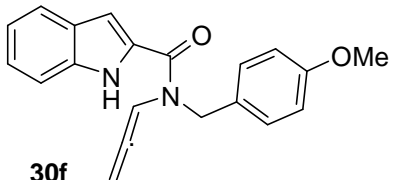
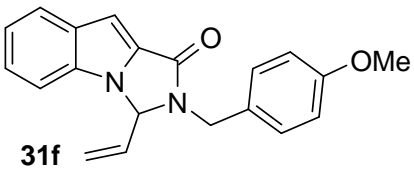
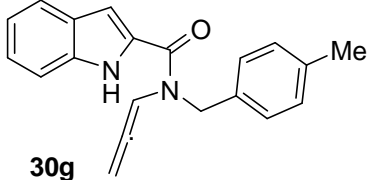
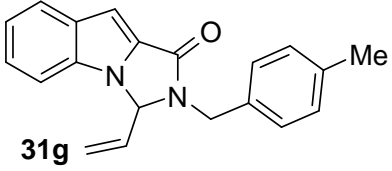
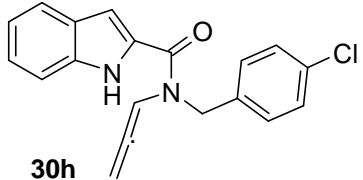
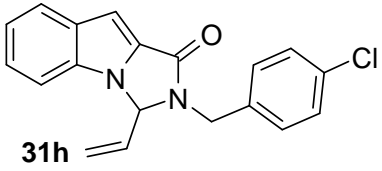
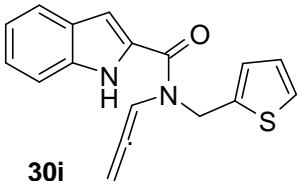
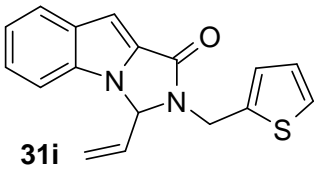
Schema 19



La stessa reattività è stata osservata in reazioni analoghe su indolil-allenamidi portando funzionalizzazioni diverse sull'anello benzenico o sull'azoto ammidico. I substrati **30** hanno dato i vinil derivati **31** con rese da soddisfacenti a buone (Tabella 7).

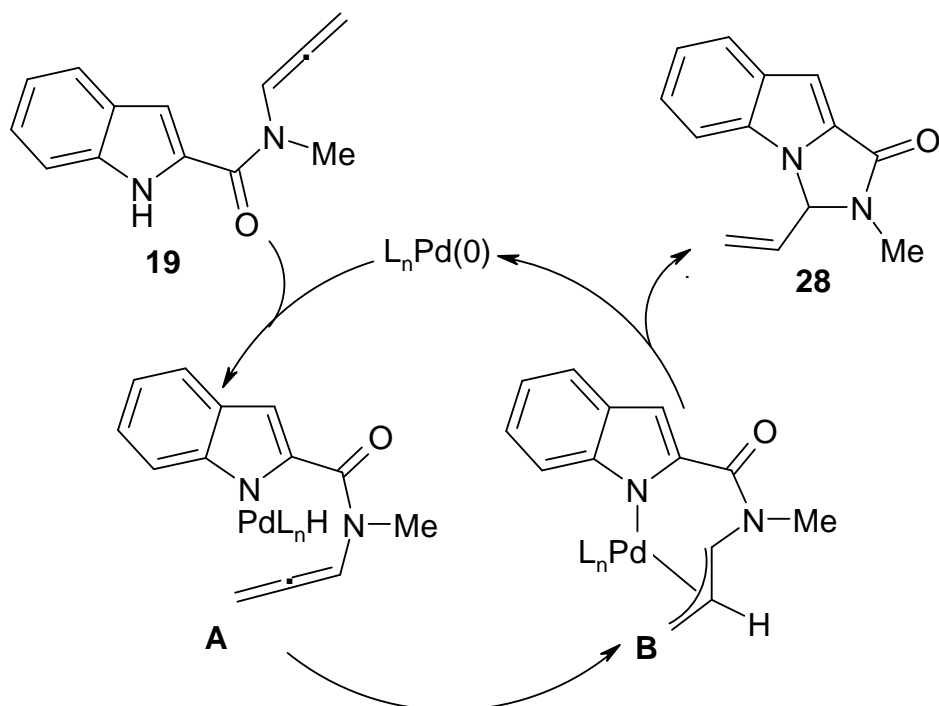
Tabella 7

<div style="text-align: center;"> </div>			
Entry	Substrato	Prodotto	Resa (%)
1	<div style="text-align: center;"> <p>30a</p> </div>	<div style="text-align: center;"> <p>31a</p> </div>	67
2	<div style="text-align: center;"> <p>30b</p> </div>	<div style="text-align: center;"> <p>31b</p> </div>	78
3	<div style="text-align: center;"> <p>30c</p> </div>	<div style="text-align: center;"> <p>31c</p> </div>	85
4	<div style="text-align: center;"> <p>30d</p> </div>	<div style="text-align: center;"> <p>31d</p> </div>	58
5	<div style="text-align: center;"> <p>30e</p> </div>	<div style="text-align: center;"> <p>31e</p> </div>	63

6	 30f	 31f	89
7	 30g	 31g	69
8	 30h	 31h	85
9	 30i	 31i	72

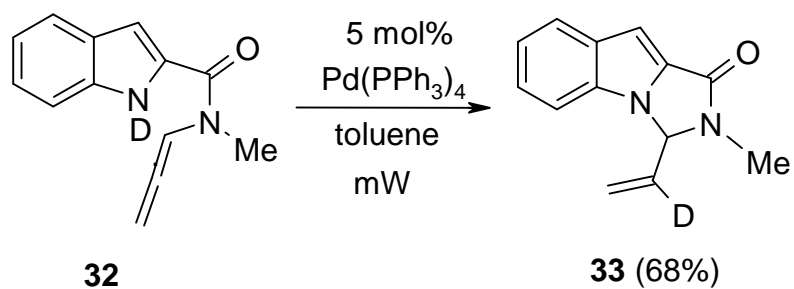
Per quanto riguarda il meccanismo delle reazioni di idroaminazione, presumibilmente un'iniziale coordinazione del complesso di Pd(0) all'azoto nucleofilo genera il complesso di Pd(II) **A** (Schema 20).⁵³ La successiva inserzione dell'allene nel legame Pd-H dell'intermedio **A** genera il complesso di π -allil-Pd(II) **B**, che subisce addizione nucleofila con formazione del legame C-N e l'eliminazione riduttiva del Pd(0). Bisogna evidenziare l'analogia nei processi di carboamminazione e idroamminazione nel coinvolgimento della porzione allenica, che coordina in entrambi i casi in un complesso di π -allil-Pd(II). Nel primo caso, l'addizione ossidativa di uno ioduro arilico dà la funzionalizzazione del carbonio centrale dell'allene con un gruppo arile, mentre nel secondo caso il prodotto è generato dall'addizione al gruppo NH indolico e dal transfer di un idruro allo stesso atomo di carbonio.

Schema 20



Una conferma a questo meccanismo viene dalla ciclizzazione dell'allene **32** sostituito con deuterio, preparato per trattamento di una soluzione dell'allene **19** in $CDCl_3$ con D_2O , che dà il prodotto di ciclizzazione **33** (Schema 21). Il legame dell'atomo di deuterio col carbonio centrale dell'allene significa che il transfer di idruro coinvolge l'idrogeno legato all'azoto indolico, confermando una preliminare inserzione della specie di Pd al gruppo NH.

Schema 21



PROCESSI DI CICLIZZAZIONE MEDIATI DA
COMPLESSI DI PALLADIO(II)

Reazioni intramolecolari in condizioni ossidative per la sintesi di 1,4-ossazine tramite formazione di legami C-O

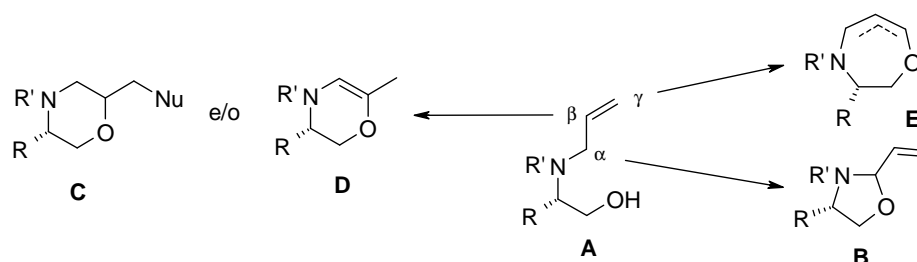
In questa parte del lavoro sono state studiate reazioni che prevedono l'impiego di un sistema catalitico Pd(II)/ossidante per la formazione di legami C-O. Come detto, il vantaggio sintetico derivante dall'utilizzo di questa metodologia è dato dal fatto che il metallo agisce su un legame C-H non attivato.

Nel nostro gruppo di ricerca sono già state messe a punto reazioni catalizzate da Pd(II) per la sintesi di eterocicli azotati. Lo step chiave per la ciclizzazione è stato conseguito con la formazione di legami C-C, utilizzando come nucleofilo il carbonio in posizione 3 di un eterociclo,⁵⁴ e di legami C-N.⁵⁵ In letteratura sono noti molti esempi di ciclizzazioni catalizzate da Pd(II) in condizioni ossidative, di alcheni contenenti una catena portante un nucleofilo per la sintesi di eterocicli, in cui il nucleofilo è un gruppo ossidrilico.⁵⁶ Si è quindi pensato di sfruttare la nucleofilia del gruppo ossidrilico dei substrati **A**, che risultano a tutti gli effetti dei δ -alchenoli, per ottenere un processo di ciclizzazione tramite formazione di legami C-O.

Viste le distanze tra i gruppi funzionali, la reazione intramolecolare può dare cicli a 5, a 6 o a 7 termini rispettivamente coinvolgendo i carboni α , β o γ del gruppo allilico (Figura 32). Più in dettaglio, se reagisce

- il carbonio in α all'azoto si ottengono prodotti di natura ossazolidinica **B**;
- il carbonio in β all'azoto si ha formazione di anelli a 6 termini, potenzialmente a diverso grado di insaturazione, a struttura diidrossazina **C** oppure morfolinica **D**;
- il carbonio in γ all'azoto si formano composti eptatomici ossazepinici **E**.

Figura 32

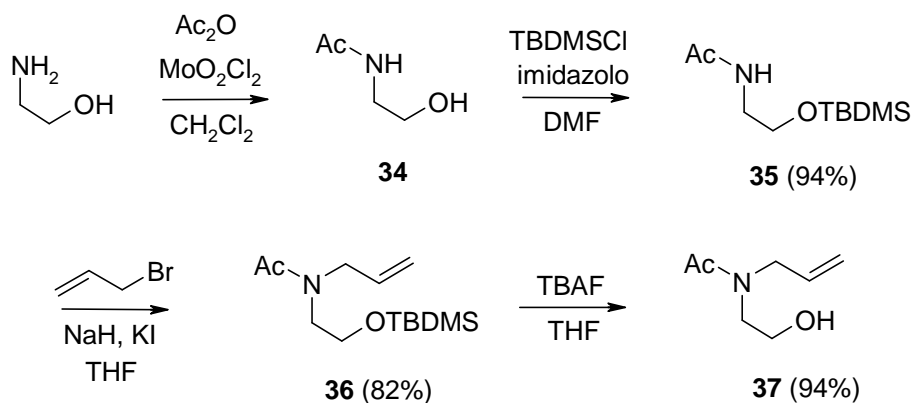


Indipendentemente dall'atomo di carbonio del gruppo allilico coinvolto nella ciclizzazione, è possibile prevedere diverse tipologie di reazioni di alcossilazione, sia che avvengano esclusivamente con la formazione di un legame C-O, sia che comportino processi domino che decorrono con formazione di più legami, dando luogo a prodotti a più alta complessità maggiormente funzionalizzati.

E' stato possibile ottenere derivati 2*H*-1,4-ossazinici usando un sistema catalitico molto semplice, in grado di promuovere la ciclizzazione in presenza di ossigeno molecolare come unico ossidante.

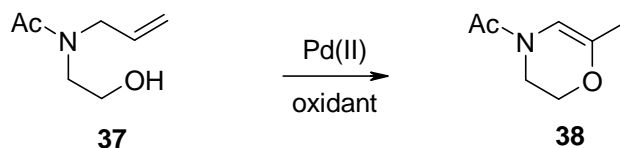
Il primo substrato scelto è stato l'*N*-acetil-*N*-allil-amminoetanolo **37**. La via sintetica per la sua preparazione richiede quattro passaggi: acetilazione dell'azoto, condotta in modo selettivo in presenza dell'ossidrile operando in condizioni riportate in letteratura in presenza di una catalisi di molibdeno.⁵⁷ Dopo protezione del gruppo ossidrile come *tert*-butil dimetil sililetere, l'azoto è stato funzionalizzato in presenza di KI e allilbromuro in seguito a deprotonazione con NaH (**36**). Infine il gruppo ossidrile è stato deprotetto per rimozione del residuo sililato con tetrabutyl ammonio fluoruro a dare il prodotto **37** (Schema 22).

Schema 22



Il substrato così ottenuto è stato trattato in condizioni diverse, valutando l'effetto di alcune variabili quali catalizzatore, ossidante, solvente, temperatura e tempo di reazione, confrontando i risultati ottenuti in condizioni aerobiche con quelli ottenuti utilizzando altri agenti ossidanti. In Tabella 8 sono riepilogati i risultati ottenuti.

Tabella 8



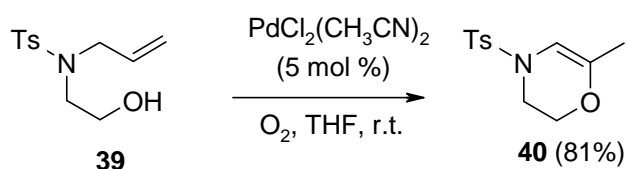
Entry	Catalizzatore	Ossidante	Solvente	T (°C)	t (h)	Resa
1	Pd(OAc) ₂	O ₂	THF	25	24	15
2	Pd(OAc) ₂	O ₂	DMSO	70	2	37
3	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	O ₂	DMSO	70	4	61
4	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	O ₂	THF	25	5	75
5	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	O ₂	THF	60	2	58
6	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	O ₂	1,4-diossano	25	2	72
7	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	O ₂	CH ₃ CN	25	2	52
8	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	aria	THF	25	24	45
9	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	-- (N ₂)	THF	25	24	-
10	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	Cu(OAc) ₂	THF	25	24	70
11	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	1,4-BQ	THF	25	1	38
12	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	H ₂ O ₂	THF	25	3	25
13	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	CuCl ₂ , O ₂	THF	25	2	65
14	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	<i>t</i> BuOOH	THF	25	3	27

Il Pd(OAc)₂ in THF o in DMSO permette di ottenere il prodotto **38** solo con una resa del 15% e del 37%, accanto a una grande quantità di prodotti di degradazione e di materiale di partenza (entries 1 and 2). Il PdCl₂(CH₃CN)₂ è risultato invece molto più efficace (entries 1 e 2 vs 3 e 4). La valutazione dell'influenza del solvente e della temperatura sulla resa di formazione dei prodotti (entries 4-7) ha permesso di definire le condizioni della entry 4, cioè PdCl₂(CH₃CN)₂ in THF a temperatura ambiente come le migliori. Operando in presenza di ossigeno atmosferico la reazione avviene con resa più bassa. La presenza di ossigeno è

indispensabile in quanto conducendo la reazione in atmosfera di azoto non si evidenzia formazione di prodotto di ciclizzazione. La reazione può essere condotta anche con altri ossidanti noti per la loro capacità di promuovere processi catalizzati da Pd(II): Cu(OAc)₂, 1,4-benzochinone, H₂O₂, CuCl₂/O₂, e *t*-BuOOH hanno portato alla conversione completa dell'alchenolo **37**, dando però il prodotto di ciclizzazione in rese inferiori per la formazione di prodotti di degradazione (entries 10-14).

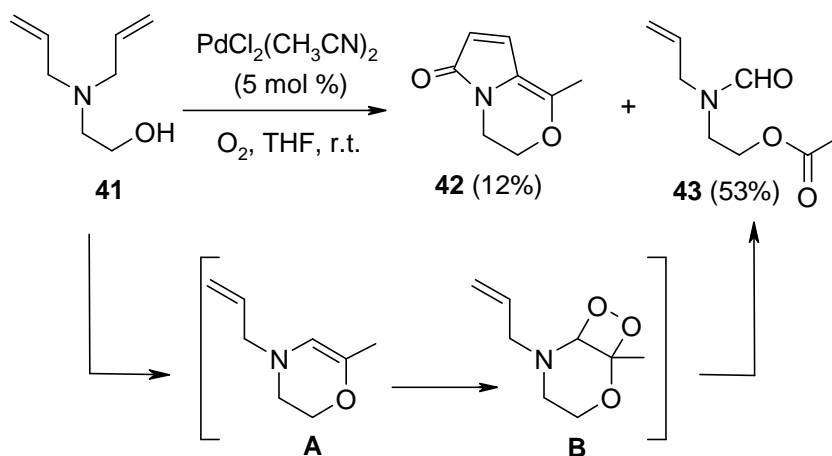
A questo punto si sono applicate le condizioni migliori, che sono risultate essere quelle della entry 4, ad altri amminoalcoli sostituiti diversamente sull'atomo di azoto. Il corrispondente substrato tosilato **39**, ha dato il prodotto di ciclizzazione **40** con una resa dell'81% (Schema 23).

Schema 23



Al contrario il tentativo di ciclizzare il *N,N*-diallil-2-amminoetanolo **41** ha dato una miscela poco utile dal punto di vista sintetico contenente il prodotto biciclico **42** e il prodotto **43** (Schema 24).

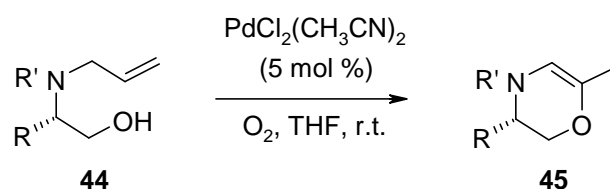
Schema 24



La formazione di quest'ultimo prodotto può essere razionalizzata in questo modo: inizialmente si forma un prodotto a struttura diidrossazinicica **A**, che però si rivela estremamente instabile e la presenza di solo ossigeno atmosferico causerebbe la rottura ossidativa del doppio legame a dare due gruppi carbonilici, passando attraverso uno stato di transizione a 4 termini **B**.⁵⁸

Infine si è esteso il metodo ad altri substrati con lo scopo di determinarne la validità generale. E' stato possibile condurre il processo di alcossilazione su acetil e tosil derivati derivanti da L-alaninolo, L-valinolo, L-leucinolo, L-fenilalaninolo e (*S*)-2-ammino-butanolo sintetizzati secondo la sequenza sintetica già vista in precedenza, ottenendo gli attesi derivati diidrossazinicici (Tabella 9).

Tabella 9

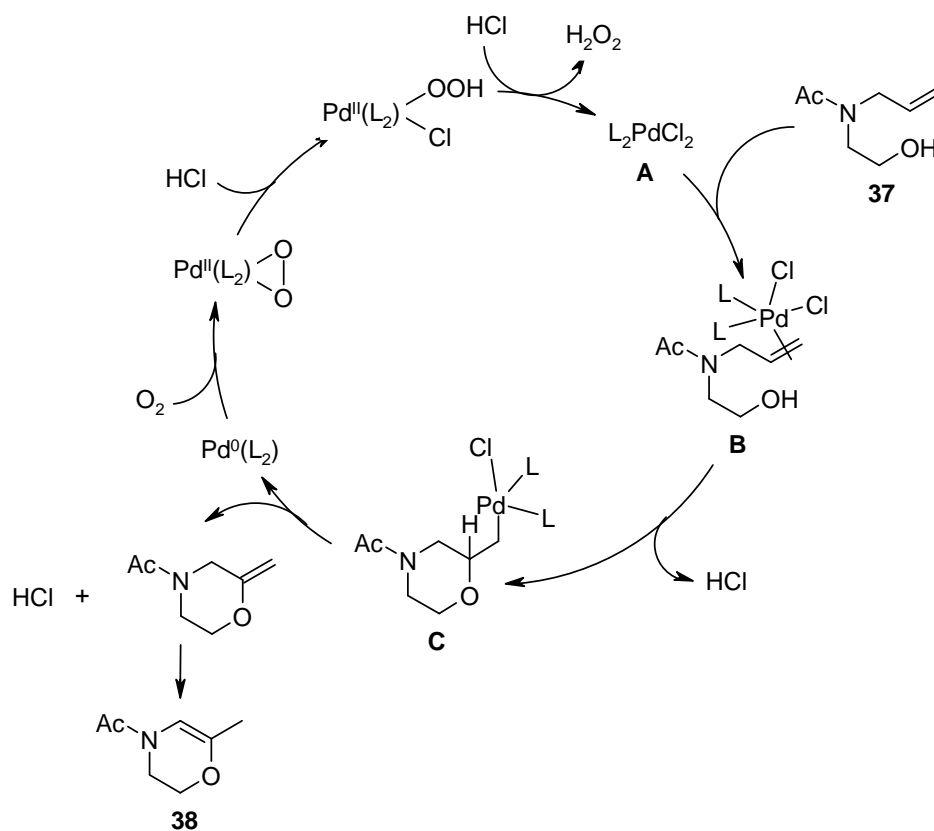


Entry	R	R ₁	Intermedio	Prodotto	Resa
a	i-Bu	COMe			75
b	Et	COMe			63
c	Bn	COMe			63
d	Me	SO ₂ C ₆ H ₄ Me			75
e	Et	SO ₂ C ₆ H ₄ Me			74
f	i-Pr	SO ₂ C ₆ H ₄ Me			82
g	Bn	SO ₂ C ₆ H ₄ Me			67

Si può desumere che il meccanismo della reazione di formazione del prodotto diidrossazinicico procede con una coordinazione del complesso di Pd(II) **A** al doppio legame allilico a dare il complesso **B**, seguita dalla inserzione dell'atomo di ossigeno

ossidrilico con formazione del complesso **C** suscettibile di dare β -eliminazione generando il prodotto primario di ciclizzazione che contiene un doppio legame esociclico il quale per isomerizzazione dà il prodotto **41** e una specie di Pd(0), che per azione dell'ossigeno molecolare viene riossidato a Pd(II), via formazione del palladaciclo a 3 termini **D**, successivamente idrolizzato ad opera dell'HCl per riformare la specie iniziale di Pd(II) **A** (Schema 24).

Schema 24

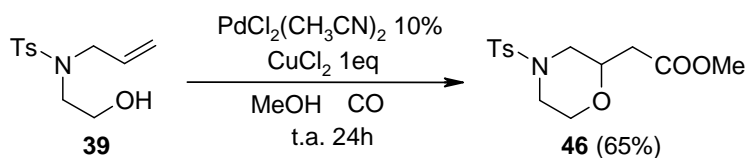


A questo punto si sono fatte una serie di prove nel tentativo di ottenere prodotti ad alto valore aggiunto con meccanismi domino. In particolare, si è cercato di promuovere l'attacco di un secondo nucleofilo, ottenendo strutture a sei termini completamente sature, quindi di natura morfolinica.

Lo screening di reattività è stato effettuato su un substrato semplice quale l'*N*-tosil-*N*-allyl-amminoetanolo **39**. Per prima cosa la reazione è stata studiata in condizioni carbonilative con lo scopo di ottenere derivati contenenti una funzione esterea. I substrati sono stati trattati con $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ catalitico in presenza di 1 equivalente di CuCl_2 come ossidante, in atmosfera di CO e in metanolo come

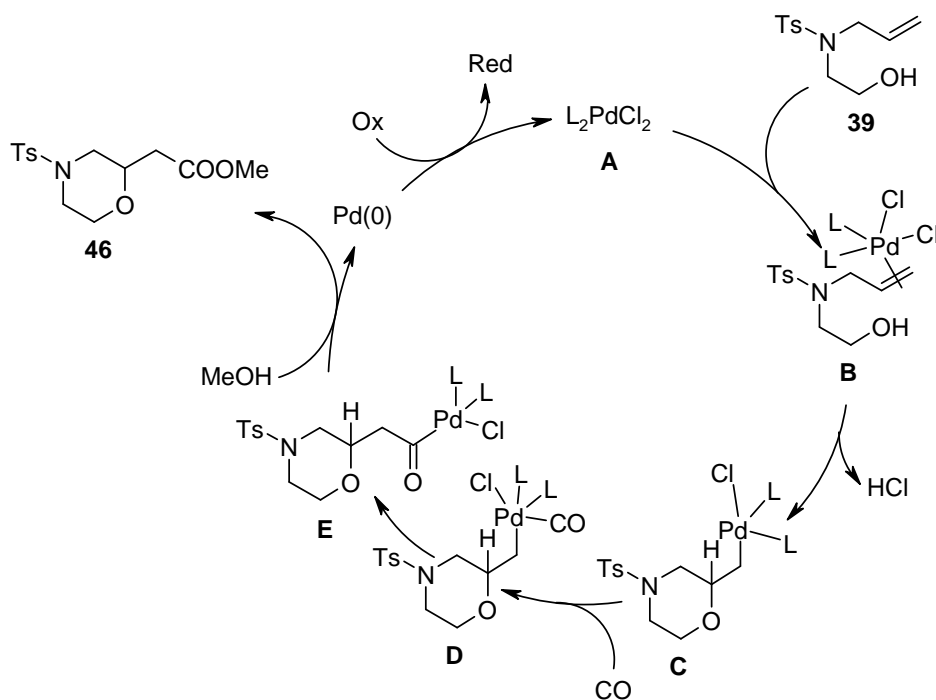
solvente. La procedura ha portato all'ottenimento del prodotto morfolinico metilcarbometossi sostituito **46** in buone rese (schema 25).

Schema 25



Per quanto riguarda il meccanismo, inizia con una coordinazione del palladio al doppio legame allilico seguita dalla inserzione dell'ossigeno, ma il complesso **C**, invece di dare β -eliminazione, dà coordinazione del monossido di carbonio al palladio seguita dalla sua inserzione con formazione di un complesso di acilpalladio(II) **E** che subisce poi l'attacco nucleofilo del metanolo a dare il prodotto **46** e una specie di Pd(0) che viene riossidato a Pd(II) (Schema 26).

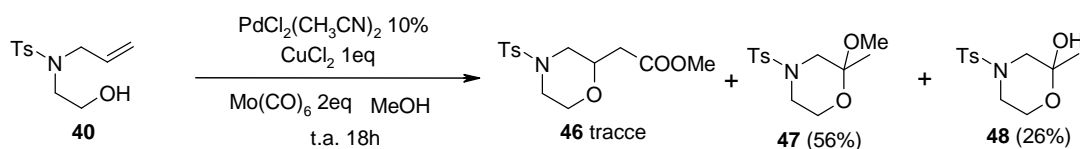
Schema 26



La presenza del CuCl_2 come ossidante è risultata fondamentale per il processo di carbonilazione. Infatti operando in presenza di $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ si è osservata solo la formazione del prodotto diidrossazinico **40**, con resa del 40 %.

È stata valutata successivamente la possibilità di effettuare la reazione di carbonilazione impiegando molibdeno esacarbonile come fonte di monossido di carbonio.⁵⁹ Operando nelle condizioni descritte nello Schema 27, vale a dire: $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ come catalizzatore, CuCl_2 come ossidante, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ in MeOH come solvente a temperatura ambiente, il prodotto di carbonilazione **46** è stato però ottenuto solo in tracce, accanto ad altri due prodotti morfolinici aventi struttura di natura acetlica **47** e emiacetale **48**.

Schema 27



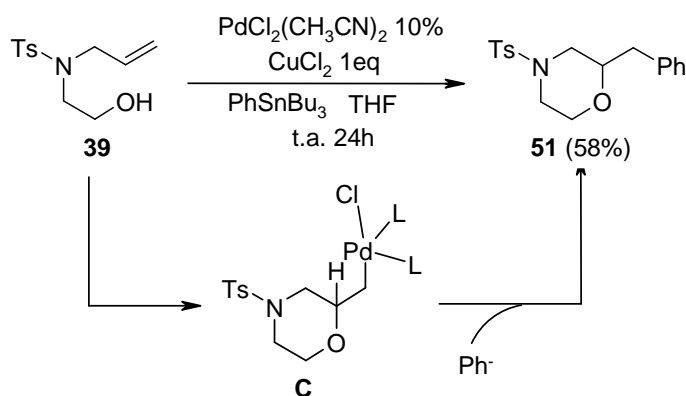
Il processo domino di carbonilazione è stato esteso ad altri allil-amminoalcoli tosilati otticamente attivi (Tabella 12). In tutti i casi è stato isolato un solo prodotto con rese comprese tra il 54% e l'88%. Indagini accurate sui grezzi di reazione sia a livello cromatografico che spettroscopico non hanno rivelato la presenza di altri prodotti. La configurazione assoluta dei prodotti **50** non è ancora nota.

Tabella 12

Entry	R	Intermedio	Prodotto	Resa
1	Me			74
2	Et			88
3	i-Pr			69
4	Bn			54

Dopo aver messo a punto un protocollo sintetico per accedere a morfoline metil carbometossi sostituite il nostro interesse è stato rivolto allo studio di un processo domino di alcossilazione-arilazione, che avrebbe potuto portare a ottenere morfoline benzil sostituite. Trattando la tosilammide **39** con il sistema catalitico visto in precedenza, in presenza di feniltributilstannano si è effettivamente ottenuta la benzilmorfolina **51** (Schema 28).


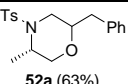
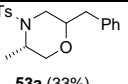

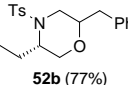
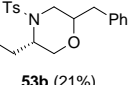

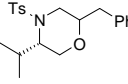
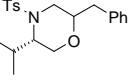

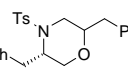
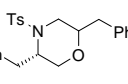
Schema 28



Il meccanismo domino con cui la reazione decorre prevede inizialmente la formazione del complesso di σ -alchilpalladio tramite lo step di alcossilazione analogamente a quanto visto nel processo di carbonilazione, seguito dall'attacco nucleofilo del residuo arilico fornito dallo stannano.

È stato studiato lo scope della reazione. L'impiego di alchenoli chirali enantiopuri ha determinato la formazione di due prodotti a struttura diastereoisomerica in rapporto 2,5:1. Il basso grado di selezione, per altro prevedibile in quanto determinato da uno stereocentro lontano dal centro di reazione, è comunque compensato dal fatto che i due diastereoisomeri sono facilmente separabili per cromatografia su colonna (Tabella 13). La configurazione assoluta dei prodotti non è ancora stata determinata.

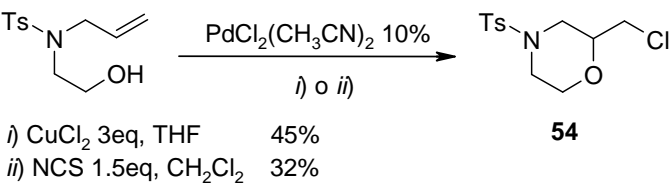
Tabella 13

Entry	R	Intermedio	Resa Prodotti
1	Me	 49a	 52a (63%)  53a (33%)
2	Et	 49b	 52b (77%)  53b (21%)
3	i-Pr	 49c	 52c (68%)  53c (28%)
4	Bn	 49d	 52d (51%)  53d (15%)

Dopo aver messo a punto processi di alcossicarbonilazione e alcossiarilazione, è stato considerato il processo domino di cloroalcossilazione. Una procedura di questo tipo, basata sull'impiego di Li_2PdCl_4 come catalizzatore, era già stata riportata in letteratura.⁶⁰ Lo scopo di questo studio era duplice: *i*) trovare condizioni di reazione diverse e, possibilmente, più blande, *ii*) indirizzare la reazione verso la formazione diretta di una struttura contenente un'unità esterea derivante dal coinvolgimento del solvente sul complesso intermedio di σ -alchilpalladio, in analogia a quanto già osservato nel nostro gruppo di ricerca su substrati diversi.⁶¹

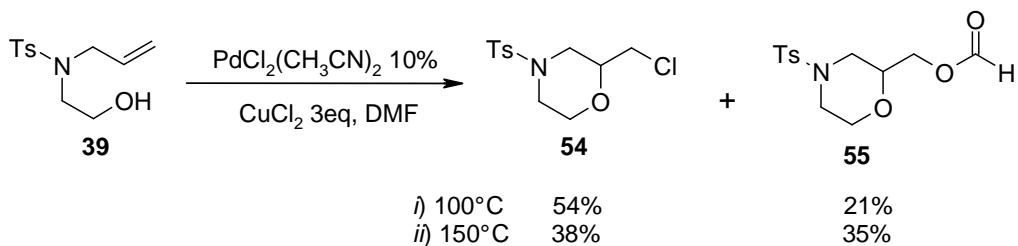
Per quanto riguarda il raggiungimento del primo obiettivo, l'alchenolo **39** è stato trattato in due condizioni differenti: con $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ in *i*) THF a temperatura ambiente con un forte eccesso di CuCl_2 in modo da favorire l'azione nucleofila degli ioni cloruro e *ii*) in CH_2Cl_2 in presenza di N-cloro succinimide come agente clorurante. In entrambi i casi la 2-cloro-metil-morfolina è stata effettivamente ottenuta, seppure con una resa piuttosto modesta, accanto a una certa quantità di prodotti di degradazione (Schema 29).

Schema 29



Visti questi risultati, la reazione è stata ripetuta nelle prime condizioni descritte sostituendo il THF con DMF e scaldando a temperature elevate. Operando in queste condizioni si sarebbe dovuto incrementare la quantità di cloroderivato oppure osservare l'intervento del solvente a dare un formiato. Ad una temperatura di 100° C si è effettivamente ottenuto il prodotto 54 con una resa più alta e una piccola quantità di derivato estereo. Scaldando ulteriormente fino a 150°C la resa del prodotto clorurato si è abbassata a scapito del formiato che è stato ottenuto con una resa maggiore (Schema 30).

Schema 30



CONCLUSIONI

In questa tesi di dottorato sono stati raggiunti vari obiettivi in cui il ruolo determinante è stato ricoperto ovviamente dal palladio. Il suo impiego, nei vari stati di ossidazione, ha dato origine sia a legami C-C che C-N che C-O che hanno permesso di ottenere una serie di sistemi eterociclici.

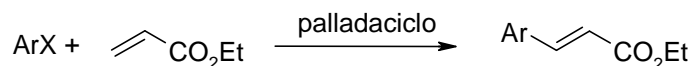
Vanno sottolineati alcuni aspetti dei risultati ottenuti:

1. Con il lavoro descritto nella prima parte della tesi si è studiata l'attività catalitica di una serie abbastanza ampia di complessi di σ -alchilpalladio, intermedi della reazione di Heck, per la prima volta isolati e caratterizzati sistematicamente. Questi palladacikli sono risultati efficaci precatalizzatori in una serie di processi di formazione di legami C-C come le reazioni di Heck, Suzuki e Stille. Questi prodotti sono una valida alternativa ai tradizionali catalizzatori a base di palladio per la loro eccellente stabilità.
2. Si è sviluppato una nuova procedura per la sintesi diretta di diidroisochinolinoni portando una porzione metossicarbonil-metilica in posizione 4 tramite una ciclizzazione/carbonilazione palladio catalizzata. Si è trovato che la pressione di monossido di carbonio e la temperatura sono fattori cruciali per l'ottimizzazione della resa di isolamento dei prodotti desiderati.
3. Si sono sviluppati processi catalizzati da palladio per reazioni intramolecolari di carboaminazione e idroaminazione di indolilallenammidi che danno composti eteropoliciclici ad anelli fusi portando rispettivamente una porzione stirenica o vinilica. In particolare un risultato rilevante è stata la reazione di idroaminazione catalizzata da palladio in condizioni blande tramite irraggiamento alle microonde.
4. Si sono ottenuti processi di ciclizzazioni di *N*-alil-*N*-idrossietilammidi, dando prodotti diidrossazinici, tramite formazione di legami C-O in presenza di una quantità catalitica di Pd(II) e di solo ossigeno molecolare come ossidante. Il processo è particolarmente interessante dal punto di vista ambientale in quanto l'ossidante utilizzato non genera *waste*. Questo processo è stato esteso ad altri amminoalcoli ed ad altri gruppi come sostituenti all'azoto. Si sono inoltre ottenuti processi domino in condizioni carbonilative e in presenza di vari nucleofili dando origine ad una serie di composti ossazinici completamente saturi diversamente sostituiti.

PARTE SPERIMENTALE

Gli spettri ^1H e ^{13}C -NMR sono stati eseguiti con gli strumenti Bruker AVANCE 400. I chemical shifts sono dati in ppm rispetto al SiMe_4 ed i valori delle costanti di accoppiamento in Hz. I punti di fusione sono stati determinati su uno strumento Büchi B-540. I poteri ottici rotatori sono stati misurati con un polarimetro Jasco P-1010.

Procedura generale per la reazione di Heck



i) Et_3N (1 equiv)

ii) AcONa (1 equiv), Bu_4NCl (1 equiv)

Una miscela di alogenuro arilico (50 mmol, 1 eq), acrilato di etile (5.00 mL, 50 mmol, 1 eq), catalizzatore, un'opportuna base (50 mmol, 1 eq), eventualmente cloruro di tetrabutylammonio (50 mmol, 1 eq), in 25 mL di solvente è scaldata o irradiata alle microonde alla temperatura adeguata. Si raffredda, si diluisce con salamoia e si estrae con etere etilico (3 x 10 mL). Si anidrifica la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica su gel di silice mediante colonna cromatografica.

I dati spettroscopici dei prodotti ottenuti sono riportati in letteratura:

Cinnammato di etile⁶²

4-Metossi-cinnammato di etile⁶³

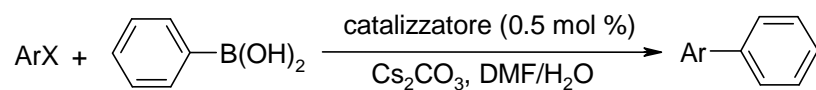
4-Nitro-cinnammato di etile⁶⁴

(E)-3-(2-Tienil)acrilato di etile⁶⁵

(E)-3-(2-Piridinil)acrilato di etile⁶⁶

(E)-3-(3-Piridinil)acrilato di etile⁶⁷

Procedura generale per la reazione di Suzuki



Una soluzione di alogenuro arilico (1 eq), acido fenilboronico (121 mg, 1 eq), $\text{Cs}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$ 2M (2.5 mL, 5 eq) e catalizzatore (0.005 eq) in 10 mL di DMF è scaldata o irradiata alle microonde alla temperatura e per il tempo indicati in tabella. Si raffredda, si diluisce con salamoia e si estrae con Et_2O (3 x 20 mL). Si anidrifca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica su gel di silice mediante colonna cromatografica.

I dati spettroscopici dei prodotti ottenuti sono riportati in letteratura.

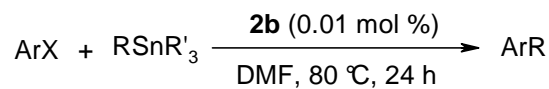
Bifenile⁶⁸

4-Fenil-anisolo⁶⁸

2-Fenil-tiofene⁶⁸

2-Fenil-piridina⁶⁸

Procedura generale per la reazione di Stille



Una soluzione di alogenuro arilico (1 eq), stannano (1 eq) e catalizzatore in DMF è scaldata a 80°C per il tempo riportato in tabella. Si raffredda, si diluisce con salamoia e si estrae con Et₂O (3 x 20 mL). Si anidrifica la fase organica con Na₂SO₄, si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica su gel di silice mediante colonna cromatografica.

I dati spettroscopici dei prodotti ottenuti sono riportati in letteratura.

4-Metil-anisolo⁶⁹

2-Nitro-toluene⁷⁰

4-Metil-benzaldeide⁷¹

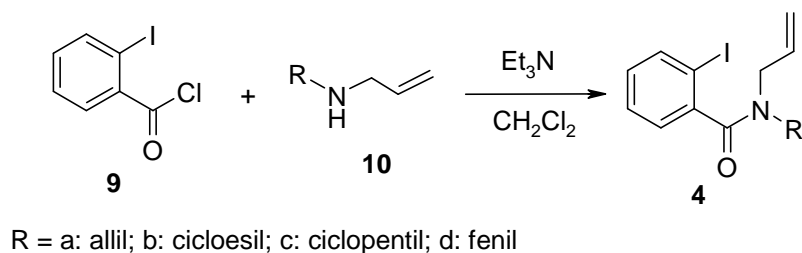
4-Fenil-anisolo⁶⁸

***p*-Nitro-bifenile**⁶⁸

4-Fenil-benzaldeide⁷²

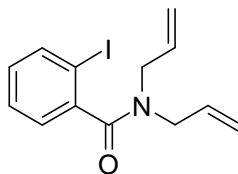
3-Fenil-piridina⁷³

Sintesi delle *N*-alchil-*N*-allil 2-iodo-benzammidi (**4a-d**)



In una soluzione di 2-iodo-benzoil cloruro **9** (1.0 g, 3.8 mmol, 1 eq) e TEA (0.63 g, 4.5 mmol, 1.2 eq) in CH₂Cl₂ anidro (6 mL) si gocciola una soluzione di allilammina **10** (3.8 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ anidro (6 mL). Si lascia sotto agitazione per una notte. Si diluisce con CH₂Cl₂ (30 mL), si lava con HCl 5% (30 mL), poi con NaHCO₃ saturo (30 mL) e infine con H₂O. Si anidrifca la fase organica con Na₂SO₄, si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta.

***N,N*-Diallyl 2-iodo-benzamide (4a)**



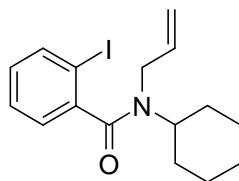
Olio bruno

MS: m/z 327 (M^+)

Resa: 89%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	δ	3.72 (s, 2H), 3.81 (s br, 1H), 4.57 (s br, 1H), 5.12 (dd, $J = 1.4, 17.1$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 1.4, 10.1$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 1.3, 10.1$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 1.3, 17.1$ Hz, 1H), 5.69 (ddt, $J = 5.7, 10.1, 17.1$ Hz, 1H), 5.96 (ddt, $J = 6.2, 10.1, 17.1$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 1.7, 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J = 1.1, 7.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 1.1, 8.0$ Hz, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	δ	46.8 (t), 50.7 (t), 93.0 (s), 118.5 (t), 118.8 (t), 127.4 (d), 128.6 (d), 130.6 (d), 132.8 (d), 133.0 (d), 139.5 (d), 142.6 (s), 170.8 (s).

***N*-Allil-*N*-cicloesil 2-iodo-benzammide (4b)**



Olio bruno

MS: m/z 369 (M^+)

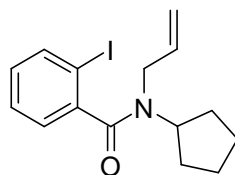
Resa: 73%

Miscela di due invertomeri in rapporto 1:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.81-2.10 (m, 20H), 3.14-3.24 (m, 1H), 3.59-3.83 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 5, 1, 15.4$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 5, 1, 15.4$ Hz, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.69 (ddt, $J = 5.1, 10.3, 17.1$ Hz, 1H), 6.06 (ddt, $J = 5.1, 10.3, 17.1$ Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 25.5 (t), 26.0 (t), 26.1 (t), 26.4 (t), 32.2 (t), 32.4 (t), 44.4 (t), 48.3 (t), 54.8 (d), 59.7 (d), 92.9 (s), 93.3 (s), 116.8 (t), 117.2 (t), 126.8 (d), 127.9 (d), 128.3 (d), 128.6 (d), 130.2 (d), 130.4 (d), 135.5 (d), 135.7 (d), 139.3 (d), 139.7 (d), 143.4 (s), 143.5 (s), 170.8 (s), 171.2 (s).

***N*-Allil-*N*-ciclopentil 2-iodo-benzammide (4c)**



Olio bruno

MS: m/z 355 (M^+)

Resa: 82%

Miscela di due invertomeri in rapporto 2:1

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37-1.51 (m, 2H), 1.54-1.82 (m, 5H), 1.88-1.99 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 5.8, 15.6$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 5.8, 15.6$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 6.10 (ddt, $J = 5.8, 10.3, 17.3$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.4, 7.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)

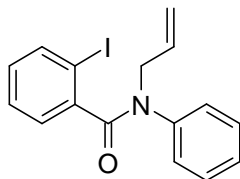
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 24.1 (t), 30.2 (t), 44.4 (t), 60.9 (d), 92.9 (s), 116.4 (t), 127.0 (d), 128.6 (d), 130.3 (d), 135.2 (d), 139.6 (d), 143.6 (s), 170.8 (s).

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37-1.51 (m, 2H), 1.54-1.82 (m, 5H), 2.05-2.15 (m, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 4.72-4.84 (m, 1H), 5.01 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.69 (ddt, $J = 5.9, 10.3, 17.1$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 24.6 (t), 30.2 (t), 49.0 (t), 57.0 (d), 93.2 (s), 117.0 (t), 127.7 (d), 128.3 (d), 130.3 (d), 135.3 (d), 139.2 (d), 143.4 (s), 171.4 (s).

***N*-Alil-*N*-fenil 2-iodo-benzammide (4d)**



Olio bruno

MS: m/z 363 (M^+)

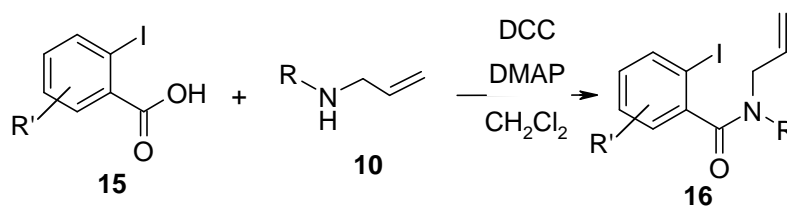
Resa: 67%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.18 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 6.03 (ddt, $J = 6.0, 10.6, 19.0$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.3, 7.8$ Hz, 1H), 6.99-7.19 (m, 6H), 7.28-7.48 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 52.7 (t), 94.2 (s), 118.8 (t), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 128.9 (d), 129.3 (d), 130.1 (d), 133.1 (d), 139.5 (d), 142.2 (s), 142.6 (s), 170.1 (s).

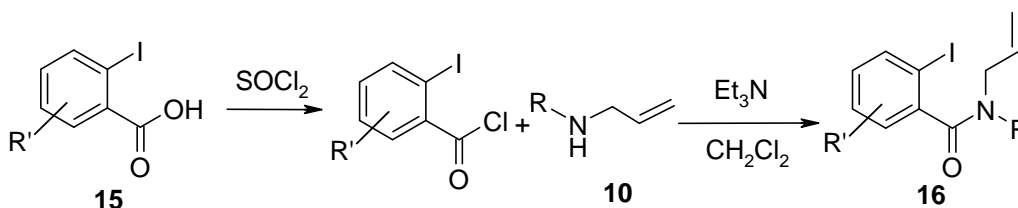
Sintesi delle *N*-alchil-*N*-allil 2-iodo-arilammidi (**16**)

Procedura A



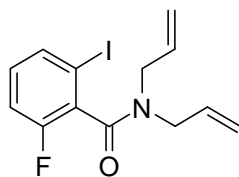
Ad una soluzione di acido 2-iodo-benzoico **15** (4 mmol) in CH_2Cl_2 anidro (30 mL), sono aggiunte DCC (824 mg, 4 mmol), *N*-alchil-*N*-allilammina **10** (3.33 mmol) e DMAP (6 mg, 0.05 mmol). Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente 48 h e si filtra su un letto di celite. Si evapora il solvente a pressione ridotta e si purifica il prodotto su gel di silice (etere di petrolio/AcOEt 7:3)

Procedura B



Una soluzione di acido 2-iodo-benzoico **15** (1 mmol) in SOCl_2 è scaldata a riflusso 4h. Si evapora il solvente a pressione ridotta e si riprende con CH_2Cl_2 (10 mL). Si raffredda a 0°C e si gocciola una soluzione di allilammina **10** (1.5 mmol) e di TEA (0.20 mL, 1.5 mmol) in CH_2Cl_2 anidro (5 mL). Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente 48 h. Si lava con HCl 1 M (20 mL) e poi con NaHCO_3 5% (20 mL). Si anidrifica la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il prodotto è ottenuto abbastanza puro per la caratterizzazione.

***N,N*-Diallyl-6-fluoro-2-iodo-benzamide (16aa)**



Procedura A

Olio incolore

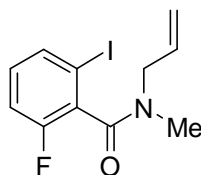
MS: m/z 345 (M^+)

Resa: 87%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.73 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.98 e 4.42 (parte AB di sistema ABX, $J = 15.0, 6.0$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.73 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.1$ Hz, 1H), 5.92 (ddt, $J = 17.4, 10.2, 6.0$ Hz, 1H), 7.06–7.11 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 46.8 (t), 51.0 (t), 93.9 (s), 116.0 (d), 116.2 (d), 118.7 (t), 119.3 (t), 131.0 (d, $J_{\text{C,F}} = 21.4$ Hz), 131.8 (dd, $J_{\text{C,F}} = 8.1$ Hz), 132.7 (dd, $J_{\text{C,F}} = 28.2$ Hz), 135.4 (d), 158.3 (d, $J_{\text{C,F}} = 249.9$ Hz), 166.2 (s).

***N*-Allil-6-fluoro-2-iodo-*N*-metil-benzammide (16ae)**



Procedura B

Olio incolore

MS: m/z 319 (M^+)

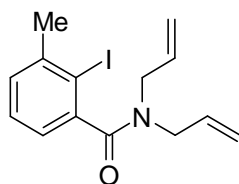
Resa: 79%

Miscela di due invertomeri in rapporto 1:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.83 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.73 e 3.78 (parte AB di sistema ABX, $J = 18.4, 6.3$ Hz, 2H), 4.16 e 4.30 (parte AB di sistema ABX, $J = 14.5, 5.7$ Hz, 2H), 5.19 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.76 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 5.7$ Hz, 1H), 5.92 (ddt, $J = 11.8, 10.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.04–7.16 (m, 4H), 7.62–7.66 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 32.6 (q), 35.6 (q), 49.8 (t), 54.0(t), 93.2 (s), 93.6 (s), 116.0 (d), 116.2 (d), 118.5 (t), 119.3 (t), 129.6(d, $J_{\text{C,F}} = 22.8$ Hz), 131.0 (d, $J_{\text{C,F}} = 21.4$ Hz), 131.3 (dd, $J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz), 131.7 (dd, $J_{\text{C,F}} = 7.8$ Hz), 132.2 (dd, $J_{\text{C,F}} = 28.5$ Hz), 132.6 (dd, $J_{\text{C,F}} = 27.7$ Hz), 132.8 (d), 133.3 (d), 158.3 (d, $J_{\text{C,F}} = 249.9$ Hz), 163.8 (d, $J_{\text{C,F}} = 242.1$ Hz), 166.0 (s), 166.2 (s).

***N,N*-Diallil-2-iodo-3-metil-benzammide (16ba)**



Procedura A

Olio giallo

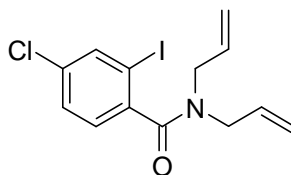
MS: m/z 341 (M^+)

Resa: 86%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.45 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.77 e 4.56 (parte AB di sistema ABX, $J = 14.8, 5.0$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.66 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 4.9$ Hz, 1H), 5.95 (ddt, $J = 16.2, 10.2, 5.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.19–7.28 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 29.3 (q), 46.7 (t), 50.7 (t), 99.8 (s), 118.5 (t), 118.8 (t), 124.6 (d), 128.7 (d), 130.0 (d), 132.9 (d), 133.1 (d), 143.0 (s), 143.7 (s), 171.5 (s).

***N,N*-Diallil-4-cloro-2-iodo-benzammide (16ca)**



Procedura A

Olio incolore

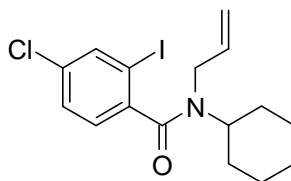
MS: m/z 361 (M^+)

Resa: 81%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.63–3.75 (m, 3H), 4.45–4.55 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.58–5.66 (m, 1H), 5.86–5.94 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 47.0 (t), 50.7 (t), 93.3 (s), 118.6 (t), 119.0 (t), 128.1 (d), 128.9 (d), 132.6 (d), 132.8 (d), 135.4 (s), 139.0 (d), 141.1 (s), 170.0 (s).

***N*-Allil-4-cloro-*N*-cicloesil-2-iodo-benzammide (16cb)**



Procedura A

Olio incolore

MS: m/z 403 (M^+)

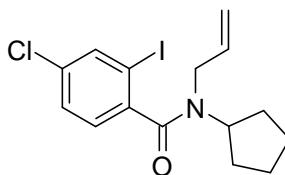
Resa: 55%

Miscela di due invertomeri in rapporto 1:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.98–2.05 (m, 20H), 3.10–3.18 (m, 1H), 3.49–3.81 (m, 2H), 3.96 e 4.19 (parte AB di sistema ABX, $J = 15.4, 5.8$ Hz, 2H), 4.39–4.49 (m, 1H), 4.92 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.61–5.70 (m, 1H), 5.97–6.07 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 25.2 (t), 25.5 (t), 25.9 (t), 26.0 (t), 26.1 (t), 30.5 (t), 31.3 (t), 32.2 (t), 32.4 (t), 33.2 (t), 44.5 (t), 48.3 (t), 54.9 (d), 59.8 (d), 93.1 (s), 93.5 (s), 117.0 (t), 117.4 (t), 128.2 (d), 128.6 (d), 128.7 (d), 129.0 (d), 135.0 (s), 135.1 (s), 135.3 (d), 135.5 (d), 138.7 (d), 139.1 (d), 141.2 (s), 142.1 (s), 169.9 (s), 170.4 (s).

***N*-Allil-4-cloro-*N*-ciclopentil-2-iodo-benzammide (16cc)**



Procedura B

Olio giallo

MS: m/z 389 (M^+)

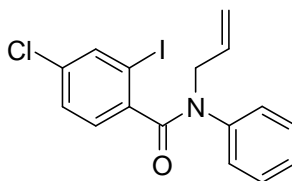
Resa: 86%

Miscela di due invertomeri in rapporto 1:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25–2.10 (m, 16H), 3.50–3.80 (m, 3H), 3.93 e 4.19 (parte AB di sistema ABX, $J = 15.6, 5.5$ Hz, 2H), 4.71–4.77 (m, 1H), 5.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.64–5.73 (m, 1H), 6.03–6.13 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 24.1 (t), 24.6 (t), 29.3 (t), 30.3 (t), 30.4 (t), 31.3 (t), 32.2 (t), 32.4 (t), 44.5 (t), 48.9 (t), 57.1 (d), 61.0 (d), 93.1 (s), 93.5 (s), 116.7 (t), 117.2 (t), 127.8 (d), 128.5 (d), 128.7 (d), 129.0 (d), 135.0 (s), 135.1 (s), 135.0 (d), 135.1 (d), 138.7 (d), 139.1 (d), 142.2 (s), 142.1 (s), 169.9 (s), 170.4 (s).

***N*-Allil-4-cloro-2-iodo-*N*-fenil-benzammide (16cd)**



Procedura B

Olio incolore

MS: m/z 397 (M^+)

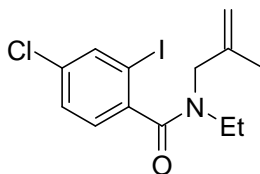
Resa: 95%

Miscela di due invertomeri in rapporto 1:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.53 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.62 (ddt, $J = 15.6, 7.5, 6.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.13–7.45 (m, 5H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 52.8 (t), 94.4 (s), 118.9 (t), 127.4 (d), 128.0 (d), 128.3 (d), 129.4 (d), 129.5 (d), 132.8 (d), 134.9 (s), 139.0 (d), 141.2 (s), 142.0 (s), 169.3 (s).

4-Cloro-*N*-Etil-2-iodo-*N*-(2-metilallil)benzammide (16cf)



Procedura A

Olio incolore

MS: m/z 363 (M^+)

Resa: 89%

Miscela di due invertomeri in rapporto 5:1

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 3.04–3.16 (m, 2H), 3.57–3.67 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 22.8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

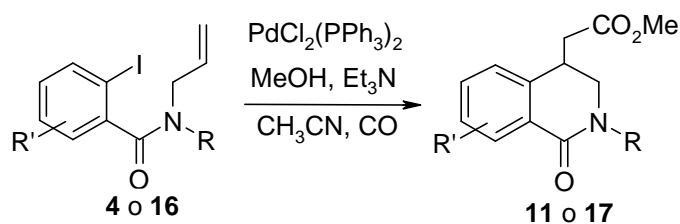
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 12.3 (q), 20.5 (q), 39.7 (t), 49.2 (t), 60.8 (s), 93.4 (s), 113.4 (t), 128.3 (d), 128.9 (d), 139.2 (d), 140.8 (s), 141.1 (s), 170.2 (s).

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.95–4.07 (m, 3H), 4.38–4.44 (m, 1H), 5.01 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

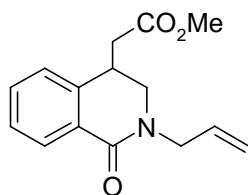
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 13.7 (q), 21.1 (q), 42.6 (t), 54.1 (t), 59.8 (s), 93.1 (s), 114.0 (t), 128.4 (d), 129.0 (d), 138.9 (d), 140.4 (s), 141.8 (s), 170.0 (s).

Procedura per la carbonilazione delle ammidi 17



Una soluzione di 2-iodo benzoilallilammide **4** o **16** (1 mmoli), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,05 mmoli, 35 mg), trietilammina (2 mmoli, 0,28 mL), metanolo (4 mmoli, 0,16 mL), in 20 mL di acetonitrile viene messa in autoclave. Si caricano 100 atm di CO. Si scalda a 80 °C per 24 ore. Si raffredda, si sfiata, si diluisce con NaCl saturo, si estrae con AcOEt (3 x 20 mL), si anidrifca con Na_2SO_4 , si filtra, si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica su gel di silice mediante colonna cromatografica.

2-Allil-4-metilcarbometossi-3,4-diidro-isochinolin-1-one (11a)



Olio bruno

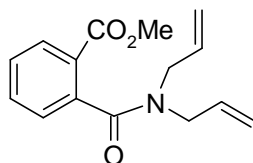
MS: m/z 259 (M^+)

Resa: 32%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.50 (dd, $J = 16.0$ Hz, 5.5 Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 16.0$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 13.7$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.67 (dd, $J = 13.7$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 14.8$ Hz, 6.3 Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 14.8$ Hz, 6.3 Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.78 (ddt, $J = 15.7$ Hz, 11.1 Hz, 6.3 Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.7$ Hz, 7.4 Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 34.6 (q), 38.1 (t), 49.2 (t), 50.0 (t), 52.1 (d), 118.8 (t), 126.8 (d), 127.9 (d), 128.9 (d), 129.0 (s), 132.4 (d), 133.1 (d), 140.9 (s), 164.0 (s), 172.3 (s).

***N,N*-Diallil 2-carbometossi-benzammide (12)**



Olio bruno

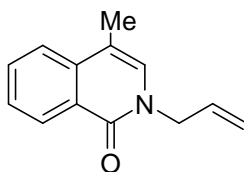
MS: m/z 259 (M^+)

Resa: 29%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.17 (br, 2H), 5.07 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.64 (ddt, $J = 16.0$ Hz, 10.3 Hz, 5.8 Hz, 1H), 5.95 (ddt, $J = 17.1$ Hz, 10.2 Hz, 6.2 Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.7$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.6$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 46.8 (t), 50.9 (t), 52.7 (q), 118.3 (t), 118.5 (t), 127.3 (d), 127.7 (s), 129.1 (d), 131.0 (d), 133.0 (d), 133.2 (d), 133.3 (d), 139.0 (s), 166.5 (s), 171.2 (s).

2-Allil-4-metilisochinolin-1-one (13)



Olio incolore

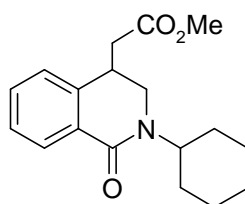
MS: m/z 199 (M^+)

Resa: 13%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.26 (s, 3H), 4.62 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.20 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.78 (ddt, $J = 15.7, 12.6, 5.7$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.0, 7.8$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 15.8 (q), 50.9 (t), 112.6 (s), 118.2 (t), 123.4 (d), 126.4 (s), 127.0 (d), 128.7 (d), 129.2 (d), 132.4 (d), 133.7 (d), 137.7 (s), 162.0 (s).

2-Cicloesil-4-metilcarbometossi-3,4-diidro-isochinolin-1-one (11b)



Olio bruno

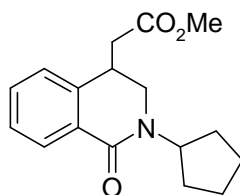
MS: m/z 301 (M^+)

Resa: 26%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.61-1.01 (m, 1H), 1.10-1.55 (m, 5H), 1.59-1.91 (m, 4H), 2.52 (dd, $J = 16.4$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 16.4$ Hz, 9.3 Hz, 1H), 3.25-3.46 (m, 1H), 3.51 (dd, $J = 12.9$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 12.9$ Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.62-4.75 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.5$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.3$ Hz 7.5 Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 25.9 (t), 26.1 (t), 26.3 (t), 30.2 (t), 30.4 (t), 34.7 (q), 37.5 (t), 43.9 (t), 51.3 (d), 51.9 (d), 126.7 (d), 127.9 (d), 129.6 (d), 130.6 (s), 131.7 (d), 141.0 (s) 163.1 (s), 172.0 (s).

2-Ciclopentil-4-metilcarbometossi-3,4-diidro-isochinolin-1-one (11c)



Olio bruno

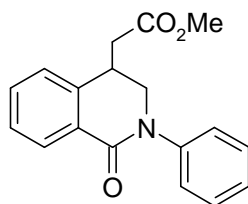
MS: m/z 287 (M^+)

Resa: 25%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39-1.98 (m, 8H), 2.52 (dd, $J = 16.3$ Hz, 5.0 Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 16.3$ Hz, 9.4 Hz, 1H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.60 (dd, $J = 12.9$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.48-4.60 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.5$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.4$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 25.6 (t), 26.0 (t), 26.5 (t), 29.8 (t), 33.5 (q), 36.8 (t), 43.7 (t), 51.2 (d), 51.8 (d), 126.6 (d), 128.1 (d), 129.4 (d), 130.7 (s), 132.5 (d), 141.6 (s), 163.3 (s), 172.1 (s).

2-Fenil-4-metilcarbometossi-3,4-diidro-isochinolin-1-one (11d)



Olio bruno

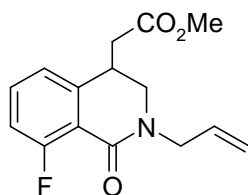
MS: m/z 295 (M^+)

Resa: 29%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.76 (dd, $J = 16.1$ Hz, 5.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 16.1$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.84 (dd, $J = 12.6$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 12.6$ Hz, 3.9 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 4H), 7.59 (dd, $J = 7.5$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 35.2 (q), 38.2 (t), 52.3 (d), 53.6 (t), 126.0 (d), 126.9 (d), 127.0 (d), 128.2 (d), 129.3 (s), 129.5 (d), 129.6 (d), 132.9 (d), 141.1 (s), 143.3 (s), 163.1 (s), 172.0 (s).

2-Alлил-8-fluoro-4-metilcarbometossi-3,4-diidro-isochinolin-1-one (17aa)



Olio incolore

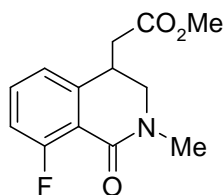
MS: m/z 277 (M^+)

Resa: 86%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.50 (dd, $J = 16.4, 5.7$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 16.4, 8.8$ Hz, 1H), 3.30–3.38 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 12.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.93 e 4.26 (parte AB di sistema ABX, $J = 14.7, 6.5$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.76 (ddt, $J = 15.9, 9.9, 6.5$ Hz, 1H), 6.95–7.00 (m, 2H), 7.30–7.36 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 35.2 (d), 37.6 (t), 48.8 (t), 49.7 (t), 52.1 (q), 116.7 (dd, $J_{\text{C,F}} = 22.4$ Hz), 117.4 (d, $J_{\text{C,F}} = 5.4$ Hz), 119.1 (t), 122.7 (dd, $J_{\text{C,F}} = 3.4$ Hz), 133.0 (d), 133.6 (dd, $J_{\text{C,F}} = 9.6$ Hz), 143.8 (s), 161.0 (s), 162.6 (d, $J_{\text{C,F}} = 261.0$ Hz), 172.0 (s).

8-Fluoro-2-metil-4-metilcarbometossi-3,4-diidro-isochinolin-1-one (17ae)



Olio giallino

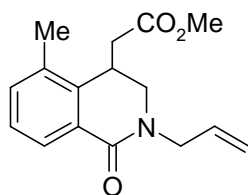
MS: m/z 251 (M^+)

Resa: 67%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.59 (dd, $J = 16.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 16.1, 8.9$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.35–3.43 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.82 (dd, $J = 12.9, 3.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36–7.41 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 35.4 (q), 35.7 (q), 37.7 (t), 51.8 (t), 52.3 (d), 116.8 (dd, $J_{\text{C,F}} = 22.3$ Hz), 117.5 (d, $J_{\text{C,F}} = 5.3$ Hz), 133.5 (dd, $J_{\text{C,F}} = 3.1$ Hz), 133.6 (dd, $J_{\text{C,F}} = 9.7$ Hz), 143.8 (s), 161.2 (s), 162.7 (d, $J_{\text{C,F}} = 222.9$ Hz), 172.2 (s).

2-Alil-4-metilcarbometossi-5-metil-3,4-diidro-isochinolin-1-one (17ba)



Olio incolore

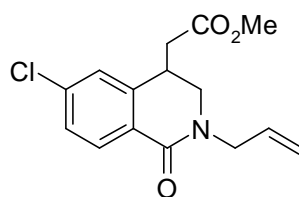
MS: m/z 273 (M^+)

Resa: 52%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.97 (s, 3H), 2.03 (dd, $J = 16.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 16.3, 11.3$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 13.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.23–3.28 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.72 e 4.29 (parte AB di sistema ABX, $J = 14.7, 6.5$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.78 (ddt, $J = 18.3, 10.1, 6.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.6, 7.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 27.3 (q), 31.3 (d), 35.1 (t), 48.0 (t), 50.4 (t), 51.4 (q), 118.9 (t), 127.3 (d), 127.9 (d), 128.9 (s), 132.6 (d), 134.2 (s), 134.7 (d), 139.3 (s), 165.8 (s), 171.9 (s).

2-Alлил-6-cloro-4-metilcarbometossi-3,4-diidro-isochinolin-1-one (17ca)



Olio incolore

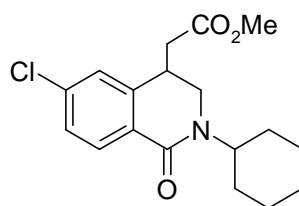
MS: m/z 293 (M^+)

Resa: 87%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.52 (dd, $J = 16.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 16.2, 8.5$ Hz, 1H), 3.34–3.38 (m, 2 H), 3.65 (s, 3H), 3.69 (AB system, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.95 e 4.28 (parte AB di sistema ABX, $J = 14.8, 5.9$ Hz, 2H), 5.19 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.77 (ddt, $J = 12.0, 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 34.4 (q), 37.9 (t), 49.1 (t), 50.0 (t), 52.2 (d), 119.1 (t), 126.9 (d), 127.6 (s), 128.3 (d), 130.7 (d), 132.9 (d), 138.4 (s), 142.6 (s), 163.3 (s), 172.0 (s).

6-Cloro-2-cicloesil-4-metilcarbometossi-3,4-diidro-isochinolin-1-one (17cb)



Olio incolore

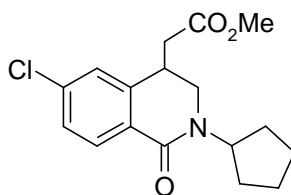
MS: m/z 335 (M^+)

Resa: 71%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.91–1.83 (m, 10 H), 2.52 (dd, $J = 16.5, 5.4$ Hz, 1 H), 2.66 (dd, $J = 16.5, 9.2$ Hz, 1 H), 3.35–3.39 (m, 1 H), 3.53 (sistema AB, $J = 13.0$ Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.58–4.67 (m, 1 H), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.32 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 25.8 (t), 26.0 (t), 30.2 (q), 30.3 (t), 34.3 (d), 37.3 (t), 44.0 (t), 52.3 (d), 126.7 (d), 128.2 (s), 128.3 (d), 130.9 (d), 138.2 (s), 142.3 (s), 162.9 (s), 172.3 (s).

6-Cloro-2-ciclopentil-4-metilcarbometossi-3,4-diidro-isochinolin-1-one (17cc)



Olio incolore

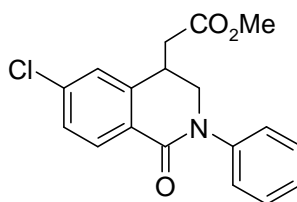
MS: m/z 321 (M^+)

Resa: 68%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24–1.95 (m, 8H), 2.54 (dd, $J = 16.6, 5.3$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 16.6, 9.1$ Hz, 1H), 3.36–3.45 (m, 2H), 3.60 (sistema AB, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.13–5.21 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 24.5 (t), 24.6 (t), 28.3 (t), 29.1 (t), 34.4 (q), 37.2 (t), 44.0 (t), 52.3 (d), 54.2 (d), 126.7 (d), 128.1 (s), 128.4 (d), 130.9 (d), 138.3 (s), 142.3 (s), 163.5 (s), 172.3 (s)

6-Cloro-4-metilcarbometossi-2-fenil-3,4-diidro-isochinolin-1-one (17cd)



Olio incolore

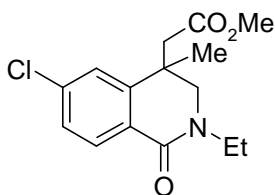
MS: m/z 329 (M^+)

Resa: 83%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.74 (dd, $J = 16.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 16.2, 8.7$ Hz, 1H), 3.50–3.58 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.82 (dd, $J = 12.7, 3.2$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.06–7.46 (m, 7H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 35.0 (q), 37.9 (t), 52.4 (d), 53.5 (t), 118.6 (s), 125.9 (d), 127.0 (d), 127.1 (d), 127.9 (s), 128.6 (d), 129.6 (d), 131.2 (d), 138.9 (s), 142.8 (s), 163.4 (s), 172.0 (s).

6-Cloro-2-etil-4-metilcarbometossi-4-metil-3,4-diidro-isochinolin-1-one (17cf)



Olio incolore

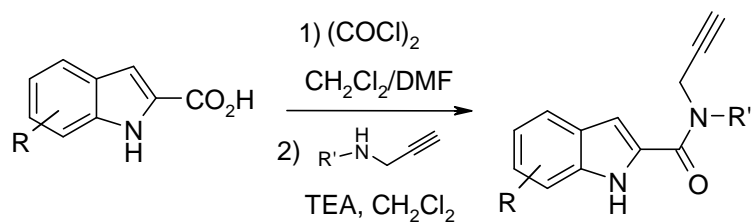
MS: m/z 295 (M^+)

Resa: 55%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.47 (s, 2H), 2.59 (sistema AB, $J = 14.6$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.56–3.71 (m, 7H), 7.27 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

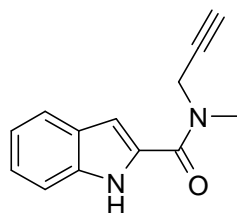
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 12.9 (q), 22.8 (q), 36.8 (s), 42.5 (t), 42.7 (t), 52.0 (q), 54.9 (t), 124.5 (d), 128.0 (s), 128.8 (d), 130.8 (d), 138.6 (s), 146.6 (s), 163.3 (s), 171.4 (s)

Sintesi delle *N*-metil-*N*-propargil 2-indolcarbrossiammidi



Una soluzione di acido 2 indol carbossilico (6.20 mmol), DMF (0.3 mL) e ossalil cloruro (18.60 mmol) in CH_2Cl_2 anidro (40 mL) è agitata per un'ora a temperatura ambiente e per un'ora a riflusso. Il solvente è evaporato a pressione ridotta, il residuo è ripreso con CH_2Cl_2 (40 mL) ed è aggiunta una soluzione di propargilammina (8.24 mmol) e trietilammina (8.24 mmol) in CH_2Cl_2 a 0 °C. La soluzione è agitata per un'ora, quindi si lava la fase organica con HCl 1M, si anidrifica su Na_2SO_4 , si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purificano i prodotti su gel di silice.

***N*-Metil-*N*-propargil-1*H*-indol-2-carbossiammide (18)**



Solido bianco

p.f. = 145°C (etere isopropilico)

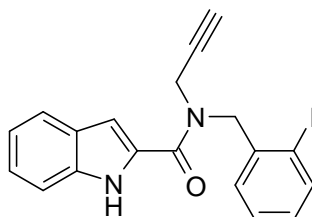
MS: m/z 212 (M⁺)

Resa: 96%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.37 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.00 (s, 1H),
7.15 (dd, *J* = 8.0 Hz, 7.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.2
Hz, 7.1 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*
= 8.0 Hz, 1H), 9.56 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 35.8 (q), 40.3 (t), 73.2 (d), 78.5 (s), 106.4 (d), 112.3
(d), 120.7 (d), 122.3 (d), 124.8 (d), 127.8 (s), 129.0
(s), 136.3 (s), 163.6 (s).

***N*-(2-Iodobenzil)-*N*-propargil-1*H*-indol-2-carbossiammide**



Solido bianco

p.f. = 173°C (etere isopropilico)

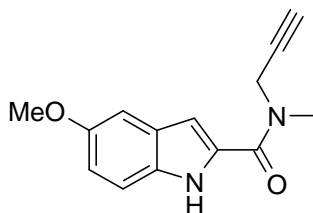
MS: m/z 414 (M⁺)

Resa: 84%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.38 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.27-7.46 (m, 5H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 9.62 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 38.3 (t), 49.7 (t), 73.2 (d), 78.0 (s), 87.1 (s), 104.9 (d), 111.1 (d), 119.8 (d), 120.7 (d), 121.7 (d), 127.4 (d), 128.6 (d), 129.5 (d), 131.3 (s), 138.5 (s), 139.1 (d), 139.8 (s), 146.1 (s), 162.3 (s).

***N*-Metil-*N*-propargil-5-metossi-1*H*-indol-2-carbossiammide**



Solido bianco

p.f. = 143°C (etere isopropilico)

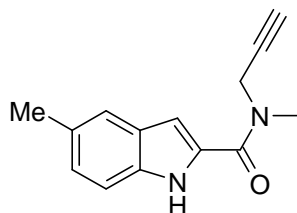
MS: m/z 242 (M⁺)

Resa: 94%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.38 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.48 (s, 2H),
6.91 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H),
7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 9.95 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 38.7 (q), 45.8 (t), 55.7 (q), 74.5 (d), 78.6 (s), 102.3
(d), 105.7 (d), 112.9 (d), 116.0 (d), 127.9 (s), 129.3
(s), 131.4 (s), 154.5 (s), 163.2 (s).

***N*-Metil-*N*-propargil-5-metil-1*H*-indol-2-carbossiammide**



Solido bianco

p.f. = 136°C (etere isopropilico)

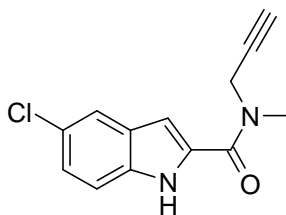
MS: m/z 226 (M⁺)

Resa: 65%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.39 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.50 (s, 2H),
6.93 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* =
8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 10.09 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 21.5 (q), 39.4 (q), 46.1 (t), 73.6 (d), 78.6 (s), 105.6
(d), 111.7 (d), 121.3 (d), 126.5 (d), 127.9 (s), 128.9
(s), 129.7 (s), 134.5 (s), 163.3 (s).

***N*-Metil-*N*-propargil-5-cloro-1*H*-indol-2-carbossiammide**



Solido bianco

p.f. = 152°C (etere isopropilico)

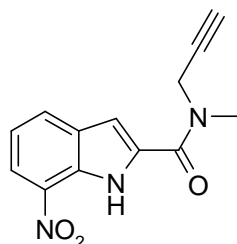
MS: m/z 246 (M⁺)

Resa: 65%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.39 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.92 (s, 1H),
7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H),
7.64 (s, 1H), 10.03 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 33.4 (q), 47.8 (t), 72.8 (d), 78.3 (s), 105.5 (d), 111.7
(d), 121.3 (d), 126.5 (d), 127.9 (s), 128.9 (s), 129.7
(s), 134.5 (s), 163.3 (s).

***N*-Metil-*N*-propargil-7-nitro-1*H*-indol-2-carbossiammide**



Solido bianco

p.f. = 161°C (etere isopropilico)

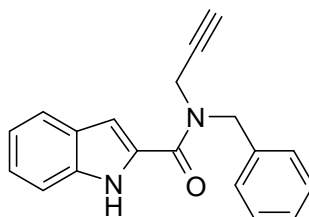
MS: m/z 257 (M⁺)

Resa: 74%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.39 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.10 (s, 1H),
7.27 (dd, *J* = 7.8 Hz, 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8
Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 10.50 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 38.7 (q), 45.8 (t), 72.4 (d), 78.1 (s), 106.5 (d), 120.0
(d), 121.6 (d), 128.8 (s), 130.3 (d), 131.3 (s), 131.6
(s), 133.3 (s), 161.8 (s).

***N*-Benzil-*N*-propargil-1*H*-indol-2-carbossiammide**



Solido bianco

p.f. = 163°C (etere isopropilico)

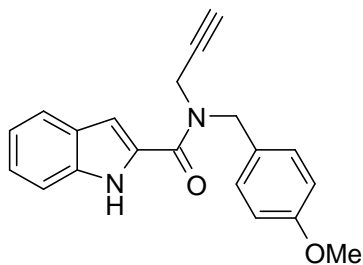
MS: m/z 288 (M⁺)

Resa: 59%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.37 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.15-7.45 (m, 8H), 7.63-7.66 (m, 1H), 9.35 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 30.9 (t), 52.8 (t), 74.1 (d), 78.6 (s), 105.7 (d), 111.7 (d), 120.6 (d), 122.2 (d), 122.4 (d), 124.6 (d), 127.7 (s), 127.8 (d), 128.6 (s), 128.8 (d), 135.8 (s), 136.0 (s), 159.0 (s).

***N*-(4-Metossibenzil)-*N*-propargil-1*H*-indol-2-carbossiammide**



Solido bianco

p.f. = 138°C (etere isopropilico)

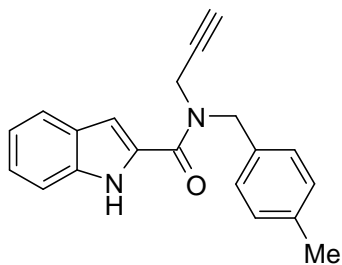
MS: m/z 318 (M⁺)

Resa: 98%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.37 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.91-6.94 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 4H), 7.44-46 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 9.53 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 30.9 (t), 53.4 (t), 55.3 (q), 73.4 (d), 78.7 (s), 105.7 (d), 106.5 (d), 111.8 (d), 114.3 (d), 120.6 (d), 122.2 (d), 124.7 (d), 127.7 (s), 127.9 (s), 128.7 (s), 135.9 (s), 159.3 (s), 163.3 (s).

***N*-(4-Metilbenzil)-*N*-propargil-1*H*-indol-2-carbossiammide**



Solido bianco

p.f. = 138°C (etere isopropilico)

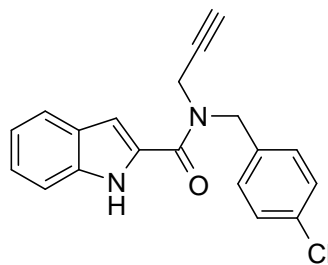
MS: m/z 302 (M⁺)

Resa: 98%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.38 (s, 4H), 4.36 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.11-7.65 (m, 9H), 9.26 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 21.1 (q), 33.9 (t), 49.1 (t), 72.8 (d), 78.7 (s), 105.7 (d), 106.5 (d), 111.8 (d), 120.6 (d), 122.1 (d), 124.7 (d), 127.6 (s), 128.6 (s), 129.6 (d), 132.9 (s), 135.9 (s), 137.6 (s), 163.4 (s).

***N*-(4-Clorobenzil)-*N*-propargil-1*H*-indol-2-carbossiammide**



Solido bianco

p.f. = 166°C (etere isopropilico)

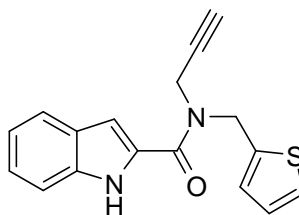
MS: m/z 322 (M⁺)

Resa: 58%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.41 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.12-7.65 (m, 9H), 10.06 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 34.1 (t), 50.3 (t), 73.3 (d), 78.5 (s), 105.8 (d), 105.9 (d), 112.0 (d), 120.6 (d), 122.1 (d), 124.8 (d), 127.5 (s), 128.3 (s), 129.1 (d), 133.7 (s), 134.7 (s), 136.2 (s), 163.6 (s).

***N*-Propargil-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-*1H*-indol-2-carbossiammide**



Solido bianco

p.f. = 121°C (etere isopropilico)

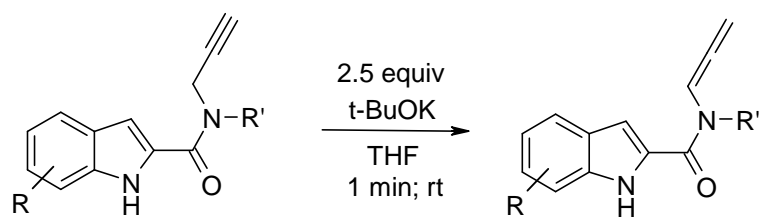
MS: m/z 294 (M^+)

Resa: 51%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.44 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.87 (br s, 1H).

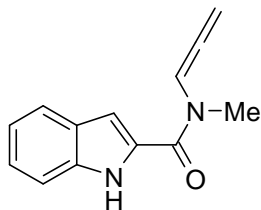
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 37.6 (t), 44.4 (t), 73.2 (d), 78.6 (s), 105.8 (d), 112.0 (d), 122.2 (d), 124.8 (d), 126.1 (d), 126.9 (d), 127.0 (d), 127.1 (d), 127.6 (s), 128.4 (s), 136.1 (s), 138.4 (s), 163.2 (s).

Sintesi delle *N*-metil-*N*-(propa-1,2-dienil) 2-indolcarbossiammidi



In una soluzione di propargilammide (1 mmol) in THF anidro (10 mL) è aggiunto t-BuOK (2.5 mmol). Si agita per un minuto a temperatura ambiente, quindi si filtra su gel di silice si lava con AcOEt. Il solvente è evaporato a pressione ridotta. Il prodotto è ottenuto sufficientemente puro.

***N*-Metil-*N*-(propa-1,2-dienil)-1*H*-indol-2-carbossiammide (19)**



Solido bianco

p.f. = 143°C (etere isopropilico)

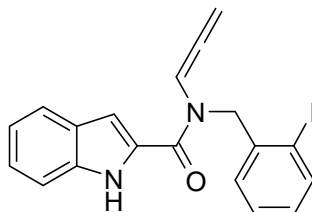
MS: m/z 212 (M^+)

Resa: 98%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.34 (s, 3H), 4.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.2$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 7.27-7.72 (m, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.8$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.07 (br s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 33.7 (q), 87.6 (t), 102.7 (d), 107.9 (d), 112.0 (d), 120.9 (d), 122.4 (d), 125.2 (d), 127.9 (s), 129.1 (s), 136.1 (s), 161.7 (s), 202.4 (s).

***N*-(2-Iodobenzil)-*N*-(propa-1,2-dienil)-1*H*-indol-2-carbossiammide (23)**



Solido bianco

p.f. = 171°C (etere isopropilico)

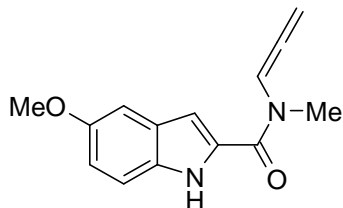
MS: m/z 414 (M⁺)

Resa: 98%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.96 (s, 2H), 5.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.12-7.34 (m, 6H), 7.40 (s, 1H), 7.45-7.67 (m, 2H), 7.87-7.96 (m, 1H), 9.02 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 45.7 (t), 85.2 (t), 96.1 (s), 110.0 (d), 111.1 (d), 114.9 (d), 119.8 (d), 120.7 (d), 121.7 (d), 127.4 (d), 128.3 (d), 128.5 (d), 131.3 (s), 138.5 (s), 139.1 (d), 139.8 (s), 151.3 (s), 162.8 (s), 204.5 (s).

***N*-Metil-*N*-(propa-1,2-dienil)-5-metossi-1*H*-indol-2-carbossiammide (30a)**



Solido bianco

p.f. = 143°C (etere isopropilico)

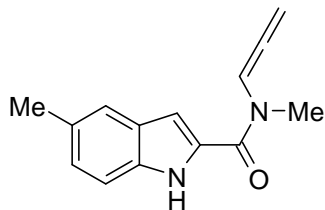
MS: m/z 242 (M^+)

Resa: 85%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.35 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.50 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.57-7.88 (m, 1H), 9.22 (br s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 33.2 (q), 55.7 (q), 87.4 (t), 102.3 (d), 102.6 (d), 106.9 (d), 112.8 (d), 116.3 (d), 127.9 (s), 129.3 (s), 131.6 (s), 154.6 (s), 161.6 (s), 201.9 (s).

***N*-Metil-*N*-(propa-1,2-dienil)-5-metil-1*H*-indol-2-carbossiammide (30b)**



Solido bianco

p.f. = 135°C (etere isopropilico)

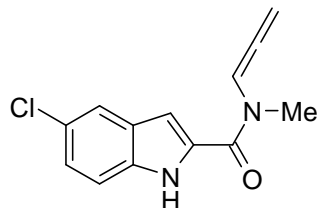
MS: m/z 226 (M^+)

Resa: 88%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.46 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 5.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50-7.79 (m, 1H), 9.80 (br s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 21.4 (q), 30.3 (q), 87.3 (t), 106.8 (d), 111.6 (d), 121.4 (d), 121.9 (d), 126.8 (d), 127.8 (s), 128.9 (s), 129.9 (s), 134.6 (s), 162.0 (s), 202.5 (s).

***N*-Metil-*N*-(propa-1,2-dienil)-5-cloro-1*H*-indol-2-carbossiammide (30c)**



Solido bianco

p.f. = 145°C (etere isopropilico)

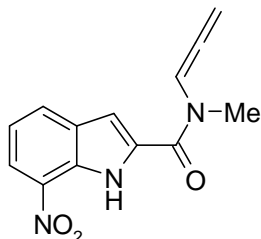
MS: m/z 246 (M⁺)

Resa: 85%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.31 (s, 3H), 5.52 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H),
7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H),
7.64 (s, 1H), 7.23-7.82 (m, 1H), 10.16 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 32.8 (q), 87.5 (t), 106.6 (d), 113.1 (d), 121.2 (d),
121.8 (d), 125.3 (d), 126.2 (s), 128.4 (s), 130.1 (s),
134.5 (s), 161.4 (s), 201.8 (s).

***N*-Metil-*N*-(propa-1,2-dienil)-7-nitro-1*H*-indol-2-carbossiammide (30d)**



Solido bianco

p.f. = 128°C (etere isopropilico)

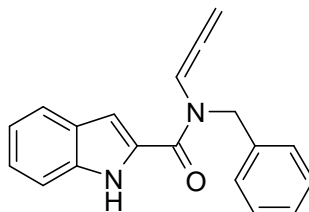
MS: m/z 257 (M⁺)

Resa: 80%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.27 (s, 3H), 5.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H),
7.27 (dd, *J* = 7.4 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 1H),
8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H),
10.50 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 30.3 (q), 87.6 (t), 107.6 (d), 119.9 (d), 121.7 (d),
122.1 (d), 128.9 (s), 130.3 (d), 131.1 (s), 131.6 (s),
133.3 (s), 160.1 (s), 202.0 (s).

***N*-Benzil-*N*-(propa-1,2-dienil)-1*H*-indol-2-carbossiammide (30e)**



Solido bianco

p.f. = 145°C (etere isopropilico)

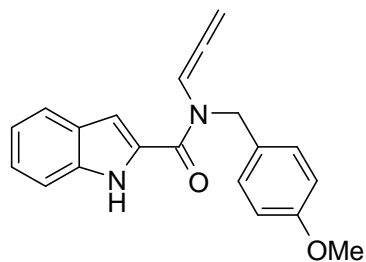
MS: m/z 288 (M⁺)

Resa: 69%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.01 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.11-7.68 (m, 11H), 9.34 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 49.8 (t), 87.5 (t), 102.6 (d), 107.5 (d), 111.7 (d), 120.7 (d), 122.3 (d), 125.0 (d), 127.2 (d), 127.6 (d), 127.8 (s), 128.4 (s), 128.6 (d), 136.0 (s), 137.2 (s), 161.6 (s), 202.8 (s).

***N*-(4-Metossi-benzil)-*N*-(propa-1,2-dienil)-1*H*-indol-2-carbossiammide (30f)**



Solido bianco

p.f. = 136°C (etere isopropilico)

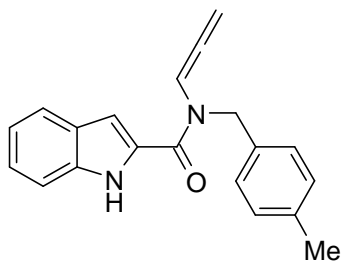
MS: m/z 318 (M⁺)

Resa: 84%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.81 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.88-7.43 (m, 10H), 9.41 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ δ: 47.4 (t), 55.3 (q), 87.4 (t), 102.1 (d), 108.2 (d), 111.8 (d), 114.0 (d), 120.7 (d), 122.3 (d), 125.0 (d), 127.6 (s), 128.7 (s), 129.2 (s), 130.0 (d), 136.0 (s), 158.8 (s), 161.5 (s), 202.4 (s).

***N*-(4-Metil-benzil)-*N*-(propa-1,2-dienil)-1*H*-indol-2-carbossiammide (30g)**



Solido bianco

p.f. = 155°C (etere isopropilico)

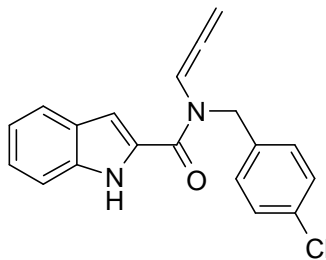
MS: m/z 302 (M⁺)

Resa: 92%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.03-7.77 (m, 10H), 9.62 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 21.4 (q), 43.2 (t), 87.2 (t), 102.3 (d), 108.0 (d), 111.7 (d), 114.1 (d), 120.9 (d), 122.5 (d), 125.3 (d), 127.3 (s), 128.6 (d), 131.4 (s), 133.0 (s), 136.1 (s), 136.9 (s), 161.7 (s), 202.6 (s).

***N*-(4-Cloro-benzil)-*N*-(propa-1,2-dienil)-1*H*-indol-2-carbossiammide (30h)**



Solido bianco

p.f. = 167°C (etere isopropilico)

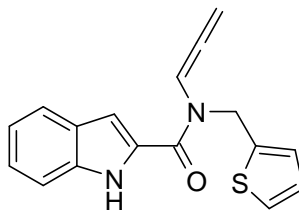
MS: m/z 322 (M⁺)

Resa: 92%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.96 (s, 2H), 5.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.85-7.64 (m, 10H), 9.28 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 48.6 (t), 87.7 (t), 101.9 (d), 108.0 (d), 111.8 (d), 120.8 (d), 122.3 (d), 125.1 (d), 127.5 (d), 127.5 (s), 128.8 (d), 129.9 (s), 133.1 (s), 135.7 (s), 136.1 (s), 161.6 (s), 202.1 (s).

***N*-(Propa-1,2-dienil)-*N*-(4-tiofen-2-il)-1*H*-indol-2-carbossiammide (30h)**



Solido bianco

p.f. = 166°C (etere isopropilico)

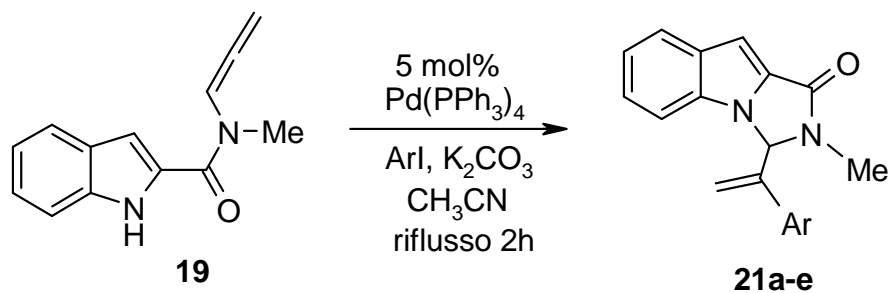
MS: m/z 294 (M⁺)

Resa: 95%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.10 (s, 2H), 5.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 6.95-7.45 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.06-7.17 (m, 3H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.6 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.47 (br s, 1H).

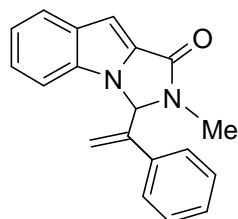
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 45.5 (t), 88.1 (t), 101.8 (d), 107.7 (d), 111.8 (d), 120.8 (d), 122.3 (d), 125.1 (d), 125.5 (d), 126.5 (d), 127.5 (d), 128.5 (s), 130.3 (s), 136.1 (s), 139.8 (s), 161.2 (s), 201.9 (s).

Sintesi degli imidazo[1,5-*a*]indoli 21



K_2CO_3 (4 mmol), ioduro arilico (1.5 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8%) sono aggiunti in una soluzione di allenammide (1 mmol) in acetonitrile anidro (10 mL). Si agita per due ore a riflusso, quindi si evapora il solvente a pressione ridotta, si diluisce con salamoia e si estrae con AcOEt (3 x 20 mL). La fase organica si anidrifica su Na_2SO_4 . Il prodotto è purificato su gel di silice.

2-Metil-3-(1-fenilvinil)-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (21a)



Solido bianco

p.f. = 178°C (etere isopropilico)

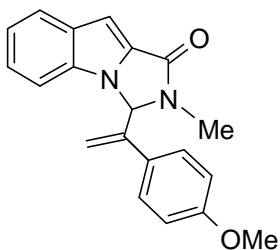
MS: m/z 288 (M⁺)

Resa: 74%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.99 (s, 3H), 5.82 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.7 Hz, 7.2 Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 27.1 (q), 77.5 (d), 98.3 (d), 110.5 (d), 121.3 (d), 123.6 (t), 123.8 (d), 124.2 (d), 127.1 (d), 128.8 (d), 128.9 (d), 132.0 (s), 132.1 (s), 133.2 (s), 135.9 (s), 144.2 (s), 161.0 (s).

2-Metil-3-(1-(4-metossifenil)vinil)-2,3-diidro-1H-imidazo[1,5-a]indol-1-one (21b)



Solido bianco

p.f. = 140°C (etere isopropilico)

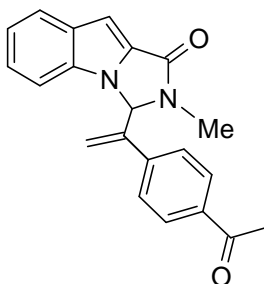
MS: m/z 318 (M⁺)

Resa: 88%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.99 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.62-6.79 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 26.8 (q), 55.1 (q), 77.4 (d), 97.9 (d), 110.3 (d), 114.0 (d), 121.0 (d), 122.3 (t), 123.6 (d), 123.9 (d), 127.8 (s), 128.0 (d), 128.6 (s), 131.8 (s), 133.0 (s), 143.3 (s), 159.8 (s), 160.8 (s).

3-(1-(4-Acetilfenil)vinil)-2-metil-2,3-diidro-1H-imidazo[1,5-a]indol-1-one (21c)



Olio giallo

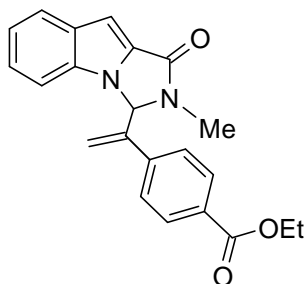
MS: m/z 330 (M^+)

Resa: 76%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.44 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.16 (dd, $J = 6.9$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 6.9$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 26.5 (q), 26.9 (q), 76.8 (d), 98.3 (d), 110.1 (d), 121.3 (d), 123.7 (d), 124.2 (d), 124.9 (t), 127.1 (d), 128.5 (d), 131.5 (s), 131.8 (s), 132.9 (s), 136.8 (s), 140.2 (s), 143.1 (s), 160.7 (s), 197.4 (s).

3-(1-(4-Etossicarbonilfenil)vinil)-2-metil-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (21d)



Olio giallo

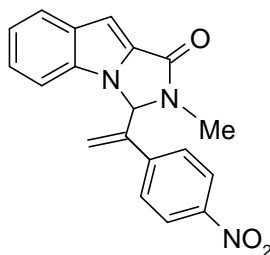
MS: m/z 360 (M^+)

Resa: 72%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.97 (s, 3H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.16 (dd, $J = 6.9$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 6.9$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 14.2 (q), 26.8 (q), 61.0 (t), 76.9 (d), 98.2 (d), 110.1 (d), 121.2 (d), 123.6 (d), 124.2 (d), 124.7 (t), 126.9 (d), 129.7 (d), 130.5 (s), 131.6 (s), 131.8 (s), 132.9 (s), 140.0 (s), 143.2 (s), 160.6 (s), 165.9 (s).

2-Metil-3-(1-(4-nitrocarbonilfenil)vinil)-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (21e)



Solido bianco

p.f. = 190°C (etere isopropilico)

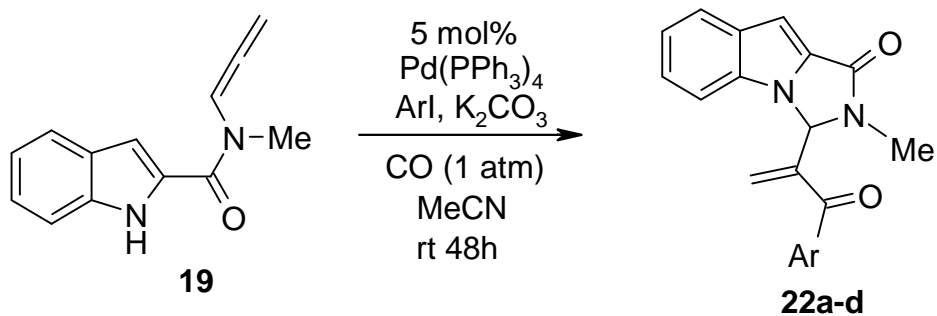
MS: m/z 333 (M^+)

Resa: 68%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.03 (s, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.0$ Hz, 7.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.2$ Hz, 7.1 Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

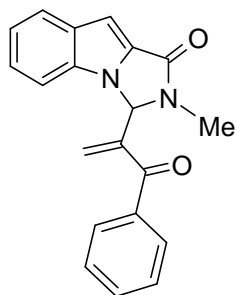
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 26.9 (q), 76.9 (d), 98.6 (d), 109.9 (d), 121.4 (d), 123.7 (d), 123.9 (d), 124.5 (d), 125.9 (t), 127.9 (d), 131.3 (s), 131.9 (s), 132.8 (s), 142.0 (s), 142.5 (s), 147.8 (s), 160.6 (s):

Sintesi degli imidazo[1,5-*a*]indoli 22



K_2CO_3 (4 mmol), ioduro arilico (1.5 mmol) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (8%) sono aggiunti in una soluzione di allenammide (1 mmol) in acetonitrile anidro (10 mL) in atmosfera di CO. Si agita per 48 ore a temperatura ambiente, quindi si evapora il solvente a pressione ridotta, si diluisce con salamoia e si estrae con AcOEt (3 x 20 mL). La fase organica si anidrifca su Na_2SO_4 . Il prodotto è purificato su gel di silice.

2-Metil-3-(3-osso-3-fenilprop-1-en-2-il)-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (22a)



Solido bianco

p.f. = 133°C (etere isopropilico)

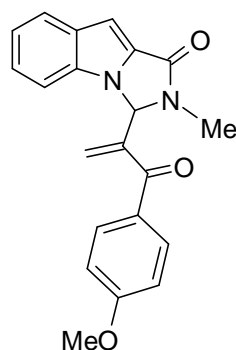
MS: m/z 316 (M^+)

Resa: 36%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.10 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.57 (s, 1H),
6.97 (s, 1H), 7.10-7.27 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 2H),
7.60-7.64 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 27.5 (q), 70.5 (d), 98.3 (d), 110.3 (d), 121.1 (d),
123.7 (d), 124.2 (d), 128.7 (d), 129.6 (d), 131.2 (t),
131.7 (s), 132.0 (s), 132.5 (s), 133.5 (d), 136.1 (s),
142.0 (s), 160.7 (s), 195.3 (s).

2-Metil-3-(3-(4-metossifenil)-3-ossoprop-1-en-2-il)-2,3-diidro-1H-imidazo[1,5-a]indol-1-one (22b)



Solido bianco

p.f. = 163°C (etere isopropilico)

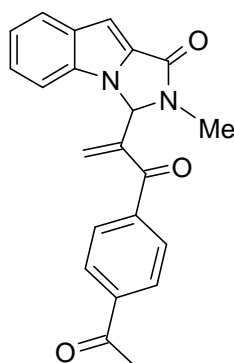
MS: m/z 346 (M⁺)

Resa: 31%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.10 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.78 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 27.5 (q), 55.6 (q), 70.8 (d), 98.3 (d), 110.0 (s), 110.4 (d), 114.0 (d), 121.1 (d), 123.7 (d), 124.1 (d), 128.6 (s), 129.2 (t), 131.9 (s), 132.2 (d), 132.5 (s), 142.2 (s), 164.1 (s), 193.7 (s), 206.9 (s).

3-(3-(4-Acetilfenil)-3-ossoprop-1-en-2-il)-2-metil-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (22c)



Solido bianco

p.f. = 145°C (etere isopropilico)

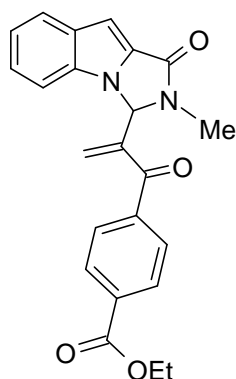
MS: m/z 358 (M⁺)

Resa: 28%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.66 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 26.8 (q), 27.5 (q), 70.4 (d), 98.5 (d), 110.1 (d), 121.2 (d), 123.8 (d), 124.3 (d), 128.5 (d), 129.7 (d), 131.6 (s), 132.0 (t), 132.4 (s), 135.0 (s), 139.6 (s), 140.4 (s), 142.1 (s), 160.6 (s), 194.7 (s), 197.1 (s).

3-(3-(4-Etossicarbonilfenil)-3-ossoprop-1-en-2-il)-2-metil-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (22d)



Solido bianco

p.f. = 121°C (etere isopropilico)

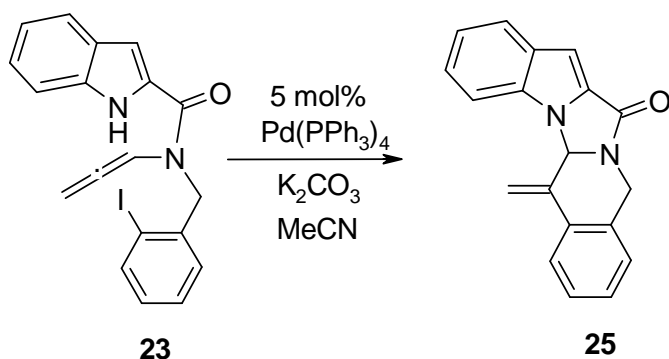
MS: m/z 388 (M^+)

Resa: 33%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.0$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 14.2 (q), 26.9 (q), 61.0 (t), 77.1 (d), 98.4 (d), 110.1 (d), 121.2 (d), 123.7 (d), 124.2 (d), 124.5 (t), 126.9 (d), 129.7 (s), 129.8 (d), 130.6 (s), 131.6 (s), 131.9 (s), 132.9 (s), 140.0 (s), 143.4 (s), 160.7 (s), 165.9 (s).

Sintesi di 6-metilene-6,11-diidro-5*a*H-indolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*b*]isochinolin-13-one (25)



K_2CO_3 (4 mmol) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (8%) sono aggiunti in una soluzione di allenammide **23** (1 mmol) in acetonitrile anidro (10 mL). Si agita per 2 ore a riflusso, quindi si evapora il solvente a pressione ridotta, si diluisce con salamoia e si estrae con AcOEt (3 x 20 mL). La fase organica si anidrifca su Na_2SO_4 . Il prodotto è purificato su gel di silice.

Solido bianco

p.f. = 179°C (etere isopropilico)

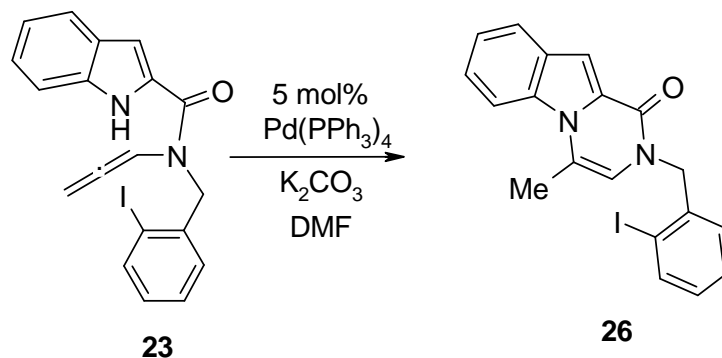
MS: m/z 286 (M^+)

Resa: 80%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.65 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.37 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 42.7 (t), 69.4 (d), 98.8 (d), 110.9 (t), 111.0 (d), 121.2 (d), 123.7 (d), 124.4 (d), 126.1 (d), 126.6 (d), 127.8 (d), 129.4 (d), 130.9 (s), 131.1 (s), 131.8 (s), 132.3 (s), 134.3 (s), 139.2 (s), 159.3 (s).

Sintesi di 2-(2-Iodobenzil)-4-metilpirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-one (26)



K_2CO_3 (4 mmol) e $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (8%) sono aggiunti in una soluzione di allenammide **23** (1 mmol) in DMF anidra (10 mL). Si agita per 2 ore a 100° C, quindi si diluisce con salamoia e si estrae con Et_2O (3 x 20 mL). La fase organica si anidrifca su Na_2SO_4 . Il prodotto è purificato su gel di silice.

Solido bianco

p.f. = 184°C (etere isopropilico)

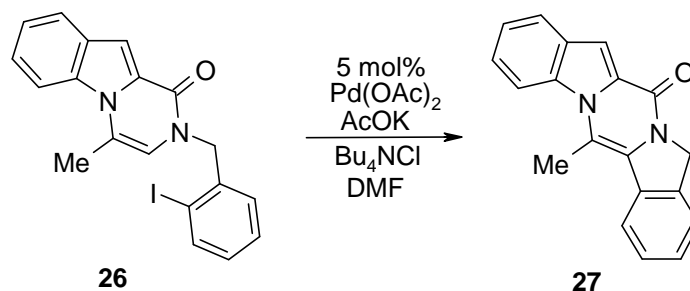
MS: m/z 414 (M^+)

Resa: 60%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.68 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 18.3 (q), 54.0 (t), 98.4 (s), 104.9 (d), 112.0 (d), 113.9 (d), 119.0 (s), 122.2 (d), 122.8 (d), 124.1 (d), 128.5 (s), 128.6 (s), 128.7 (d), 128.8 (d), 129.5 (d), 134.0 (s), 138.7 (s), 139.7 (d), 156.6 (s).

Sintesi di 6-metil-11*H*-isoindolo[2',1':4,5]pirazino[1,2-*a*]indol-13-one (27)



AcOK (1 mmol), TBAC (1 mmol), e Pd(OAc)₂ (5%) sono aggiunti in una soluzione di iododerivato **26** (1 mmol) in DMF anidra (10 mL). Si agita per 24 ore a 100° C, quindi si diluisce con salamoia e si estrae con Et₂O (3 x 20 mL). La fase organica si anidrifca su Na₂SO₄. Il prodotto è purificato su gel di silice.

Solido bianco

p.f. = 181°C (etere isopropilico)

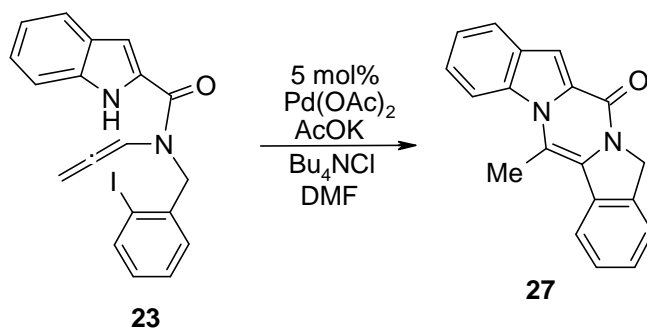
MS: m/z 286 (M⁺)

Resa: 64%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.18 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.27-7.52 (6H, m), 7.83 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 8.6 Hz).

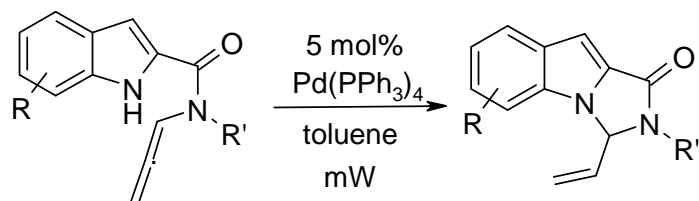
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 16.1 (q), 53.4 (t), 102.2 (s), 114.1 (s), 114.9 (d), 115.6 (d), 119.8 (d), 123.5 (d), 124.3 (d), 126.2 (d), 126.6 (d), 127.2 (s), 127.7 (d), 129.9 (d), 136.7 (s), 143.2 (s), 143.4 (s), 144.5 (s), 151.4 (s).

Sintesi di 6-metil-11*H*-isoindolo[2',1':4,5]pirazino[1,2-*a*]indol-13-one (27)



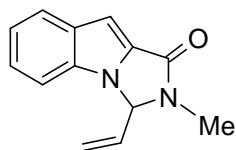
AcOK (1 mmol), TBAC (1 mmol), e Pd(OAc)₂ (5%) sono aggiunti in una soluzione di allenammide **23** (1 mmol) in DMF anidra (10 mL). Si agita per 24 ore a 100° C, quindi si diluisce con salamoia e si estrae con Et₂O (3 x 20 mL). La fase organica si anidrifca su Na₂SO₄. Il prodotto è purificato su gel di silice. Resa: 60%.

Sintesi di vinil imidazo[1,5-*a*]indoli 28, 31 e 33



Una soluzione di allenammide (1 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (8%) in toluene (10 mL) è scaldata a 150° C per un'ora tramite irraggiamento alle microonde, quindi si filtra su celite. Il solvente è evaporato a pressione ridotta. Il prodotto è purificato su gel di silice.

2-Metil-3-vinil-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (28)



Olio incolore

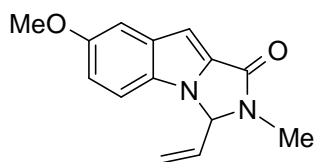
MS: m/z 212 (M^+)

Resa: 71%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.07 (s, 3H), 5.30-5.77 (m, 3H), 5.88-5.96 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.8$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 26.8 (q), 75.2 (d), 97.9 (d), 110.1 (d), 121.0 (d), 123.6 (d), 123.8 (d), 124.4 (t), 131.4 (s), 131.9 (s), 133.0 (s), 133.5 (d), 160.5 (s).

2-Metil-7-metossi-3-vinil-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (31a)



Solido bianco

p.f. = 138°C (etere isopropilico)

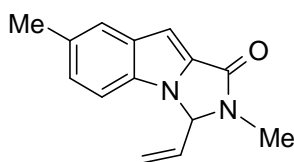
MS: m/z 242 (M⁺)

Resa: 67%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.03 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.59-5.73 (m, 3H), 5.85-5.89 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 26.7 (q), 55.7 (q), 75.1 (d), 97.3 (d), 103.9 (d), 110.8 (d), 115.1 (d), 124.3 (t), 128.4 (s), 131.9 (s), 132.3 (s), 133.6 (d), 154.8 (s), 160.5 (s).

2,7-Dimetil-3-vinil-2,3-diidro-1H-imidazo[1,5-a]indol-1-one (31b)



Solido bianco

p.f. = 122°C (etere isopropilico)

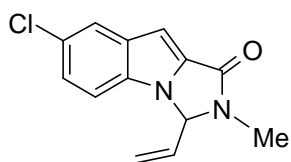
MS: m/z 226 (M^+)

Resa: 78%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.44 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 5.60-5.74 (m, 3H), 5.85-5.91 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 21.4 (q), 26.7 (q), 75.1 (d), 97.2 (d), 109.7 (d), 122.9 (d), 124.2 (t), 125.6 (d), 130.3 (s), 131.5 (s), 132.2 (s), 133.2 (s), 133.6 (d), 160.6 (s).

7-Cloro-2-metil-3-vinil-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (31c)



Solido bianco

p.f. = 144°C (etere isopropilico)

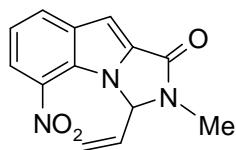
MS: m/z 246 (M⁺)

Resa: 85%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.04 (s, 3H), 5.60-5.93 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.67 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 26.8 (q), 75.1 (d), 97.2 (d), 111.0 (d), 122.6 (d), 124.3 (d), 124.8 (t), 126.6 (s), 131.2 (s), 132.6 (s), 132.7 (s), 133.1 (d), 160.0 (s).

2-Metil-5-nitro-3-vinil-2,3-diidro-1H-imidazo[1,5-a]indol-1-one (31d)



Solido bianco

p.f. = 170°C (etere isopropilico)

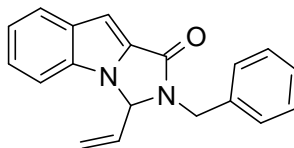
MS: m/z 257 (M⁺)

Resa: 58%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.12 (s, 3H), 5.37-5.45 (m, 1H), 5.51-5.61 (m, 2H),
6.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* =
7.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.11
(d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 27.0 (q), 76.8 (d), 99.3 (d), 120.3 (d), 121.6 (d),
124.1 (t), 125.1 (s), 130.7 (d), 133.3 (d), 135.1 (s),
135.2 (s), 136.1 (s), 158.9 (s).

2-Benzil-3-vinil-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (31e)



Solido bianco

p.f. = 111°C (etere isopropilico)

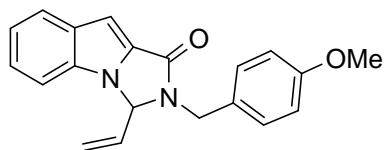
MS: m/z 288 (M⁺)

Resa: 63%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.14 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H),
5.64-5.77 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 7.17-7.36 (m, 8H),
7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 43.6 (t), 72.9 (d), 98.2 (d), 110.1 (d), 121.0 (d),
123.6 (d), 123.9 (d), 124.5 (t), 128.0 (d), 128.3 (d),
128.9 (d), 131.1 (s), 131.9 (s), 133.0 (s), 133.4 (d),
136.2 (s), 160.3 (s).

2-(4-Metossibenzil)-3-vinil-2,3-diidro-1H-imidazo[1,5-a]indol-1-one (31f)



Solido bianco

p.f. = 113°C (etere isopropilico)

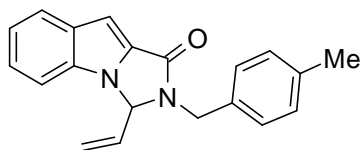
MS: m/z 318 (M⁺)

Resa: 89%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.79 (s, 3H), 4.08 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.64-5.73 (m, 4H), 6.87-6.89 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 43.1 (t), 55.3 (q), 72.8 (d), 98.1 (d), 110.1 (d), 114.3 (d), 121.0 (d), 123.5 (d), 123.9 (d), 124.5 (t), 128.3 (s), 129.7 (d), 131.3 (s), 131.8 (s), 133.0 (s), 133.4 (d), 159.3 (s), 160.3 (s).

2-(4-Metilbenzil)-3-vinil-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (31g)



Solido bianco

p.f. = 138°C (etere isopropilico)

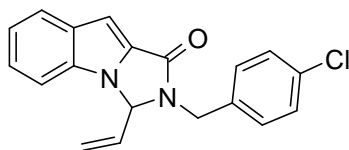
MS: m/z 302 (M⁺)

Resa: 69%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H), 4.10 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.63-5.82 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 7.15-7.27 (m, 7H), 7.74-7.77 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 21.1 (q), 43.4 (t), 72.8 (d), 98.1 (d), 110.1 (d), 121.0 (d), 123.5 (d), 123.9 (d), 124.5 (t), 128.3 (d), 129.7 (d), 131.2 (s), 131.9 (s), 133.0 (s), 133.2 (s), 133.4 (d), 137.7 (s), 160.3 (s).

2-(4-Clorobenzil)-3-vinil-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (31h)



Solido bianco

p.f. = 131°C (etere isopropilico)

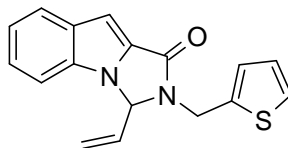
MS: m/z 322 (M⁺)

Resa: 85%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.16 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H),
5.63-5.82 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H),
7.24-7.27 (m, 4H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.75 (d, *J* =
8.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 43.0 (t), 73.0 (d), 98.4 (d), 110.1 (d), 121.1 (d),
123.6 (d), 124.1 (d), 124.7 (t), 129.1 (d), 129.7 (d),
130.8 (s), 131.8 (s), 133.1 (s), 133.3 (d), 133.9 (s),
134.8 (s), 160.3 (s).

2-(Tiofen-2-ilmetil)-3-vinil-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (31i)



Solido bianco

p.f. = 112°C (etere isopropilico)

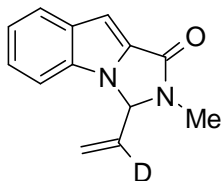
MS: m/z 294 (M^+)

Resa: 72%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.38 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.67-5.90 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.04-7.05 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 38.0 (t), 72.8 (d), 98.4 (d), 110.1 (d), 121.1 (d), 123.6 (d), 124.0 (d), 124.9 (t), 126.0 (d), 127.1 (d), 127.3 (d), 130.9 (s), 131.8 (s), 133.1 (s), 133.2 (d), 138.5 (s), 159.9 (s).

3-(1-deuteriovinil)-2-metil-2,3-diidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-one (33)



Olio incolore

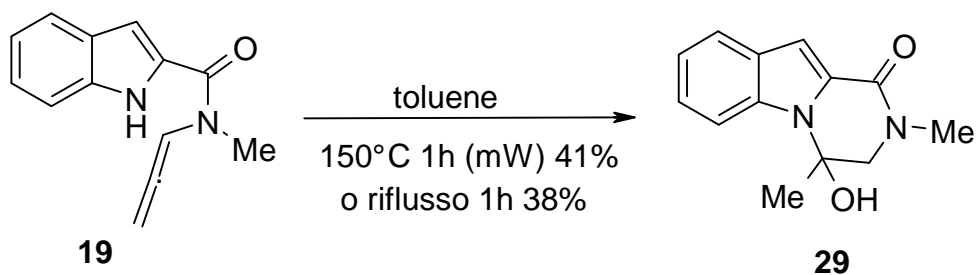
MS: m/z 213 (M^+)

Resa: 68%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.07 (s, 3H), 5.70-5.75 (m, 2H), 5.89-5.92 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.73-7.76 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 26.8 (q), 75.1 (d), 97.9 (d), 110.3 (d), 121.0 (d), 123.2 (s), 123.6 (d), 123.8 (d), 124.3 (t), 131.7 (s), 132.9 (s), 133.5 (s), 158.5 (s).

Sintesi di 4-idrossi-2,4-dimetil-3,4-diidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-one (29)



Una soluzione di allenammide (1 mmol) in toluene (10 mL) viene scaldata a 150°C per un'ora tramite irraggiamento alle microonde o 24 ore a refluxo quindi si filtra su celite. Il solvente è evaporato a pressione ridotta. Il prodotto è purificato su gel di silice.

Solido bianco

p.f. = 134°C (etere isopropilico)

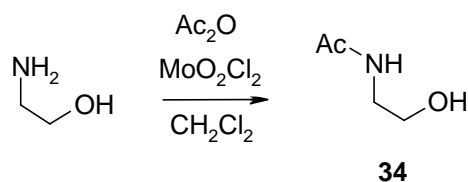
MS: m/z 230 (M⁺)

Resa: 41%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.78 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.5 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.9 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 24.7 (q), 34.1 (q), 60.7 (t), 82.9 (s), 108.0 (d), 113.3 (d), 120.9 (d), 122.6 (d), 124.7 (d), 128.1 (s), 128.2 (s), 135.8 (s), 160.1 (s).

Sintesi di *N*-acetil-amminoetanolo (34)

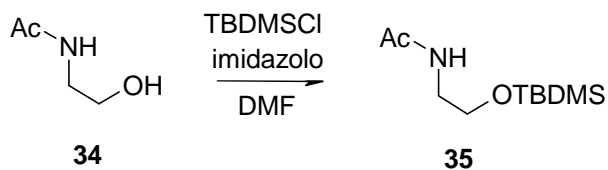


In una soluzione di MoO_2Cl_2 (0,01 mmol, 1.98 mg) in CH_2Cl_2 (5 mL) si gocciola Ac_2O (0.95 mmol, 0.09 mL). Si lascia per circa 30 min a temperatura ambiente sotto agitazione. Successivamente si gocciola una soluzione di amminoalcol (1 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL). Si lascia reagire sotto vigorosa agitazione per una notte. Si aggiunge una soluzione satura di NaHCO_3 (20 mL) preventivamente raffreddata in bagno di ghiaccio, si estrae con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), si anidrifca con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. I prodotti sono ottenuti sufficientemente puri per la caratterizzazione.

Resa: 98 %

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.⁷⁴

Sintesi di *N*-acetil-*O*-terbutildimetilsilil-amminoetanolo (**35**)



Una soluzione di **34** (1 mmol), TBDMSCl (2 mmol, 301 mg), imidazolo (2 mmol, 136 mg) in DMF (15 mL) viene lasciata reagire sotto vigorosa agitazione e a temperatura ambiente per una notte. Si aggiunge salamoia (20 mL) e si estrae con Et₂O (3 x 20 mL), si anidrifca con Na₂SO₄, si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. I prodotti sono purificati mediante colonna cromatografica.

Olio incolore

MS: m/z 225 (M⁺)

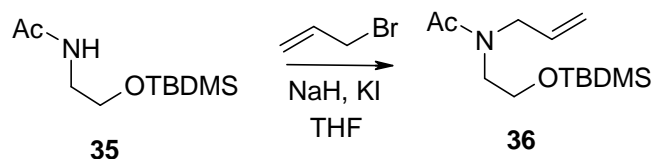
Resa: 94%

Eluente colonna: EDP/AcOEt 2:1

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.05 (s, 6H), 0.92-0.94 (m, 9H), 2.18 (s, 3H) 3.23 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.73 (br s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ -5.5 (q), -5.4 (q), 21.9 (q), 37.6 (s), 49.5 (t), 52.4 (t), 168.8 (s).

Sintesi di *N*-acetil-*N*-allil-*O*-terbutildimetilsilil-amminoetanolo (**36**)



In una sospensione di NaH (1.5 mmol, 36 mg) in THF (10 mL) a 0°C e sotto atmosfera di N₂ si addiziona KI (1.05 mmol, 174 mg) e si gocciola una soluzione di **35** (1mmol) in THF (10 mL). Si lascia sotto agitazione 1,5 h a temperatura ambiente. Si raffredda di nuovo fino a 0°C e si gocciola una soluzione di allilbromuro (1.05 mmol, 0.09 mL) in THF (5 mL), si lascia a reagire sotto vigorosa agitazione e a temperatura ambiente per una notte. Si evapora il solvente a pressione ridotta, si aggiunge acqua (30 mL) e si estrae con Et₂O (3 x 30 mL), si anidrifica con Na₂SO₄, si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica il prodotto mediante colonna cromatografica.

Olio incolore

MS: m/z 265 (M⁺)

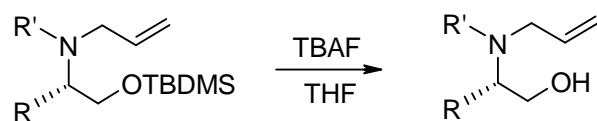
Resa: 82%

Eluente colonna: EDP/AcOEt 1:1

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.05 (s, 6H), 0.92-0.94 (m, 9H), 2.18 (s, 3H) 3.24 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.12-5.20 (m, 2H), 5.60-5.69 (m, 1H).

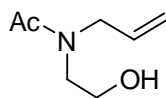
¹³C-NMR (CDCl₃) δ -5.5 (q), -5.4 (q), 21.9 (q), 37.6 (s), 49.5 (t), 52.4 (t), 61.0 (t), 119.0 (t), 134.9 (d), 168.8 (s).

Sintesi degli *N*-allil-amminoalcoli 37, 39 e 44a-g



La miscela di *O*-terbutildimetilsilil-amminoalcol (1 mmol) e TBAF (1.2 mmol, 378 mg) in THF (15 mL) viene lasciata reagire sotto vigorosa agitazione a temperatura ambiente per 3 h. Si evapora il solvente a pressione ridotta, si aggiunge acqua (20 mL) e si estrae con CH₂Cl₂ (3 x 25), si anidrifica con Na₂SO₄, si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. I prodotti sono purificati mediante colonna cromatografica.

***N*-Acetil-*N*-allil-amminoetanolo (37)**



Olio incolore

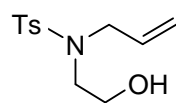
MS: m/z 143 (M^+)

Resa: 94%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.57 (1H, br s), 2.16 (3H, s), 3.25 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.86 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.16-5.22 (2H, m), 5.64-5.73 (1H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 21.9 (q), 49.5 (t), 52.4 (t), 60.6 (t), 118.2 (t), 135.6 (d), 168.8 (s).

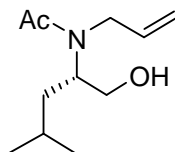
***N*-Allil-*N*-tosil-amminoetanolo (39)**



Resa: 96%

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.⁷⁵

***N*-Acetil-*N*-allil-leucinolo (44a)**



Olio incolore

MS: m/z 199 (M^+)

Resa: 94%

$[\alpha]_D^{20} = -10.8$ ($c = 8.82$, CHCl_3)

Eluente colonna: AcOEt

Miscela di invertomeri in rapporto 2:1

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.90-0.94 (6H, m), 1.41-1.50 (2H, m), 1.53-1.58 (1H, m), 2.17 (3H, s), 3.51-4.05 (4H, m), 4.18-4.31 (1H, m), 5.22-5.30 (2H, m), 5.79-5.87 (1H, m).

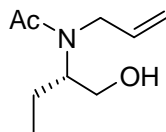
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 22.2 (d), 22.4 (q), 22.8 (q), 24.8 (q), 37.4 (t), 43.5 (t), 58.8 (d), 63.1 (t), 116.9 (t), 135.3 (d), 172.0 (s).

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.90-0.94 (6H, m), 1.15-1.31 (1H, m), 1.41-1.50 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.13-3.27 (1H, m), 3.51-4.05 (4H, m), 5.09-5.18 (2H, m), 5.93-6.08 (1H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 22.1 (d), 22.8 (q), 22.9 (q), 24.3 (q), 38.2 (t), 48.3 (t), 55.5 (d), 63.7 (t), 115.9 (t), 134.5 (d), 172.9 (s).

***N*-Acetil-*N*-allil-2-amminobutanolo (44b)**



Olio incolore

MS: m/z 171 (M^+)

Resa: 95%

$[\alpha]_D^{20} = +6.18$ ($c = 2.91$, CHCl_3);

Eluente colonna: AcOEt

Miscela di invertomeri in rapporto 3:2

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.86-0.88 (3H, m), 1.41-1.58 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.07 (1H, br s), 3.55-3.98 (5H, m), 4.97-5.12 (2H, m), 5.70-5.88 (1H, m).

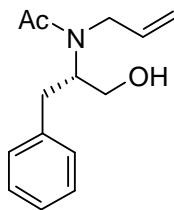
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.0 (q), 22.2 (t), 22.4 (q), 49.6 (t), 62.4 (d), 63.7 (t), 117.1 (t), 134.1 (d), 173.0 (s).

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.89-0.91 (3H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 2.14 (3H, s), 3.07 (1H, br s), 3.55-3.98 (5H, m), 5.18-5.24 (2H, m), 5.88-6.07 (1H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.8 (q), 21.4 (t), 22.2 (q), 43.2 (t), 60.5 (d), 62.9 (t), 116.3 (t), 135.3 (d), 172.1 (s).

***N*-Acetil-*N*-allil-2-fenilalalinolo (44c)**



Olio incolore

MS: m/z 233 (M^+)

Resa: 83%

$[\alpha]_D^{20} = -78.6$ ($c = 3.43$, CHCl_3);

Eluente colonna: AcOEt

Miscela di invertomeri in rapporto 3:1

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.99 (3H, s), 2.90-3.05 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.58-3.79 (2H, m), 3.98-4.12 (2H, m), 5.07-5.15 (2H, m), 5.48-5.65 (1H, m), 7.09-7.26 (5H, m).

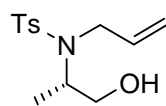
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 22.5 (q), 34.6 (t), 51.4 (t), 61.9 (d), 63.4 (t), 117.1 (t), 126.3 (d), 128.4 (d), 129.0 (d), 133.6 (d), 138.6 (s), 172.8 (s).

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.76 (3H, s), 2.64-2.81 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.58-3.79 (2H, m), 3.98-4.12 (2H, m), 5.07-5.15 (2H, m), 5.83-6.02 (1H, m), 7.09-7.26 (5H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 21.6 (q), 35.8 (t), 43.9 (t), 62.7 (d), 62.6 (t), 116.3 (t), 126.6 (d), 128.6 (d), 128.9 (d), 135.3 (d), 137.8 (s), 171.9 (s).

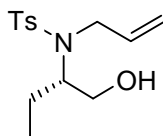
***N*-Allil-*N*-tosil-2-alalinolo (44d)**



Resa: 91%

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.⁷⁶

***N*-Acetil-*N*-allil-2-fenilalalinolo (44e)**



Olio incolore

MS: m/z 269 (M^+)

Resa: 94%

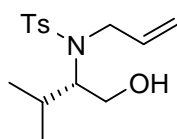
$[\alpha]_D^{20} = +44.54$ ($c = 4.40$, CHCl_3);

Eluente colonna: AcOEt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.93 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.34 (1H, br s), 2.39 (3H, s), 3.46-3.55 (2H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 3.90-4.03 (2H, m), 5.10 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 5.75-5.95 (1H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.3$ Hz);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 14.5 (q), 21.5 (q), 46.3 (t), 55.6 (d), 64.6 (t), 117.5 (t), 127.1 (d), 129.7 (d), 135.9 (d), 137.8 (s), 143.3 (s).

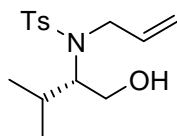
***N*-Allil-*N*-tosil-2-isopropanolo (44f)**



Resa: 96%

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.⁷⁵

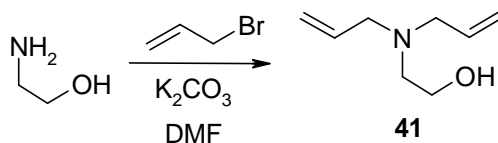
***N*-Allil-*N*-tosil-2-isopropanolo (44f)**



Resa: 93%

Caratterizzazione del composto presente in letteratura.⁷⁷

Sintesi di *N,N*-diallil-amminoetanolo (**41**)



Una soluzione di amminoetanolo (10 mmol, 610 mg), allilbromuro (20 mmol 2400 mg) e K_2CO_3 (15 mmol, 2070 mg) in DMF (20 mL) è lasciata sotto agitazione 24 h a temperatura ambiente. Si aggiunge salamoia (30 mL) e si estrae con Et_2O (3 x 30 mL), si anidrifica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica il prodotto mediante colonna cromatografica.

Olio incolore

MS: m/z 141 (M^+)

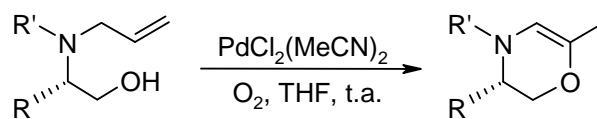
Resa: 96%

Eluente colonna: EDP/AcOEt 1:1

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 3.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H),
3.26-3.43 (2H, m), 5.12 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.16
(1H, d, $J = 17.2$ Hz), 5.74-5.84 (1H, m),

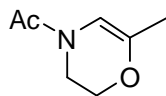
^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 59.3 (t), 60.5 (t), 61.4 (t), 117.3 (t), 134.0 (d).

Alcossilazione *N*-allil-amminoalcoli (entry 4 tab 8)



La miscela di *O*-terbutildimetilsilil-amminoalcol (1 mmol) e TBAF (1.2 mmol, 378 mg) in THF (15 mL) viene lasciata reagire sotto vigorosa agitazione a temperatura ambiente per 3 h a temperatura ambiente. Si evapora il solvente a pressione ridotta, si aggiunge acqua (30 mL) e si estrae con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL), si anidrifica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Si purifica il prodotto mediante colonna cromatografica.

4-Acetil-6-metil-3,4-diidro-2H-1,4-ossazina (38)



Olio incolore

MS: m/z 141 (M^+)

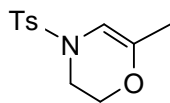
Resa: 75%

Eluente colonna: AcOEt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.48 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 5.89 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.9 (q), 22.0 (q), 43.1 (t), 64.1 (t), 98.9 (d), 137.9 (s), 163.7 (s).

6-Metil-4-tosil-3,4-diidro-2H-1,4-ossazina (40)



Olio incolore

MS: m/z 255 (M^+)

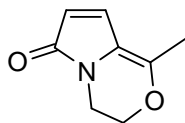
Resa: 81%

Eluente colonna: AcOEt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.73 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.45 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.59 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 5.83 (1H, s), 7.32 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (2H, t, $J = 8.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.8 (q), 21.5 (q), 42.8 (t), 63.0 (t), 100.0 (d), 127.4 (d), 129.8 (d), 133.9 (s), 140.3 (s), 143.8 (s).

1-Metil-3*H*-4-pirrolo[2,1-*c*][1,4]ossazin-6(4*H*)-one (42)



Olio incolore

MS: m/z 151 (M^+)

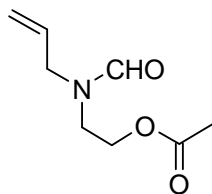
Resa: 12%

Eluente colonna: AcOEt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.12 (3H, s), 3.75 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 4.56 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 6.66 (1H, s), 6.89 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 30.7 (q), 59.1 (t), 67.7 (t), 117.8 (d), 118.6 (s), 120.9 (s), 123.8 (d), 158.8 (s).

2-(N-allilformammido)etil acetato (43)



Olio incolore

MS: m/z 171 (M^+)

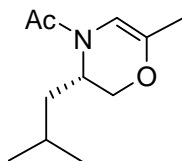
Resa: 53%

Eluente colonna: AcOEt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.06 (3H, s), 3.20-3.26 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 3.81-3.82 (1H, m), 3.98-4.14 (1H, m), 4.25-4.30 (2H, m), 5.12-5.29 (2H, m), 5.79-5.87 (1H, m), 8.08 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.4 (q), 41.3 (t), 63.2 (t), 64.1 (t), 117.8 (t), 133.8 (d), 163.1 (d), 171.0 (s).

4-Acetil-3-*i*-butil-6-metil-3,4-diidro-2*H*-1,4-ossazina (45a)



Olio incolore

MS: m/z 197 (M^+)

Resa: 75%

$[\alpha]_D^{20} = +107.9$ ($c = 2.3$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 4:1

Miscela di invertomeri in rapporto 5:1

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.30-1.37 (2H, m), 1.50-1.56 (1H, m), 1.78 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.77-3.80 (1H, m), 4.09-4.12 (1H, m), 4.58-4.69 (1H, m), 5.65 (1H, s).

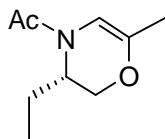
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.7 (q), 21.0 (q), 22.5 (q), 23.0 (d), 24.8 (q), 37.9 (t), 45.0 (d), 67.7 (t), 99.9 (d), 136.9 (s), 165.7 (s).

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.30-1.37 (2H, m), 1.50-1.56 (1H, m), 1.82 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.83-3.85 (1H, m), 4.13-4.16 (1H, m), 4.58-4.69 (1H, m), 6.38 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.6 (q), 20.4 (q), 21.7 (q), 23.6 (d), 24.6 (q), 38.3 (t), 50.5 (d), 65.9 (t), 98.8 (d), 136.9 (s), 165.7 (s).

4-Acetil-3-etil-6-metil-3,4-diidro-2H-1,4-ossazina (45b)



Olio incolore

MS: m/z 171 (M^+)

Resa: 63%

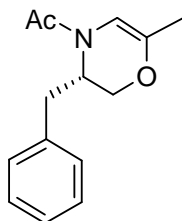
$[\alpha]_D^{20} = -87.76$ (c = 1.9, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 2:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.93-0.97 (3H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.43-4.47 (1H, m), 5.67 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.5 (q), 17.6 (q), 22.6 (t), 48.1 (q), 53.7 (d), 66.6 (t), 99.9 (d), 136.9 (s), 165.7 (s).

4-Acetil-3-benzil-6-metil-3,4-diidro-2H-1,4-ossazina (45c)



Olio incolore

MS: m/z 231 (M^+)

Resa: 63%

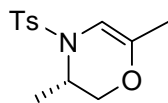
$[\alpha]_D^{20} = -14.9$ ($c = 1.5$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 1:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.74 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.78-2.89 (2H, m), 3.65-3.69 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.66-4.70 (1H, m), 5.73 (1H, s), 7.17-7.34 (5H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.7 (q), 21.0 (q), 34.7 (t), 54.0 (d), 65.1 (t), 100.1 (d), 126.5 (d), 128.6 (d), 129.5 (d), 137.0 (s), 137.7 (s), 165.4 (s).

3,6-Dimetil-3-*i*-propil-4-tosil-3,4-diidro-2*H*-1,4-ossazina (45e)



Olio incolore

MS: m/z 267 (M^+)

Resa: 75%

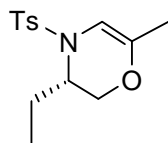
$[\alpha]_D^{20} = +126.73$ (c = 30.3, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 2:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.19 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.74 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.81 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 3.90-3.92 (1H, m), 5.78 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.6 (q), 21.5 (q), 47.5 (q), 55.0 (d), 66.4 (t), 98.1 (d), 127.4 (d), 129.7 (d), 134.2 (s), 139.5 (s), 143.6 (s).

3-Etil-6-metil-4-tosil-3,4-diidro-2H-1,4-ossazina (45f)



Olio incolore

MS: m/z 281 (M^+)

Resa: 74%

$[\alpha]_D^{20} = +126.52$ ($c = 3.62$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 4:1

Miscela di invertomeri in rapporto 2:1

Invertomero maggioritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.99-1.02 (3H, m), 1.55-1.60 (2H, m), 1.73 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.72 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.59-3.62 (1H, m), 3.75 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.75 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

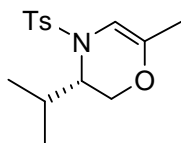
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.4 (q), 17.6 (q), 29.1 (t), 53.3 (q), 60.7 (d), 64.6 (t), 98.1 (d), 127.5 (d), 129.7 (d), 134.2 (s), 140.1 (s), 143.6 (s).

Invertomero minoritario

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.92-0.98 (3H, m), 1.41-1.46 (2H, m), 1.73 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.29-3.32 (1H, m), 3.59-3.62 (1H, m), 4.08-4.92 (1H, m), 5.29 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.7 (q), 21.5 (q), 27.9 (t), 53.3 (q), 60.7 (d), 69.5 (t), 93.4 (d), 127.9 (d), 129.8 (d), 134.5 (s), 140.1 (s), 143.9 (s).

6-Metil-3-*i*-propil-4-tosil-3,4-diidro-2*H*-1,4-ossazina (45f)



Olio bruno

MS: m/z 295 (M⁺)

Resa: 82%

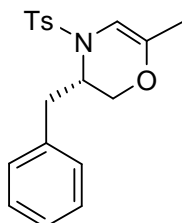
[α]_D²⁰ = +259.3 (c = 2.14, CHCl₃);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 4:1

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.94 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.06 (3H, d, *J* = 6.7 Hz),
1.68-1.81 (1H, m), 1.71 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.57-
2.60 (1H, m), 3.27-3.29 (1H, m), 3.93 (1H, d, *J* =
11.1 Hz), 5.74 (1H, s), 7.29 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.62
(2H, d, *J* = 8.0 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 17.6 (q), 19.2 (q), 19.9 (q), 21.5 (d), 26.9 (q), 57.9
(d), 62.8 (t), 98.4 (d), 127.5 (d), 129.6 (d), 134.0 (s),
140.9 (s), 143.5 (s).

3-Benzil-6-metil-4-tosil-3,4-diidro-2H-1,4-ossazina (45f)



Olio incolore

MS: m/z 343 (M^+)

Resa: 67%

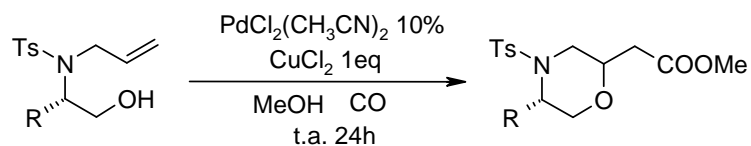
$[\alpha]_D^{20} = +302.0$ ($c = 2.41$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 4:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.81 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.67 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 2.74-2.92 (2H, m), 3.67 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.86-3.95 (1H, m), 5.85 (1H, s), 7.18-7.34 (7H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

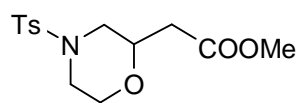
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.7 (q), 21.5 (q), 36.6 (t), 60.6 (d), 62.8 (t), 98.3 (d), 126.7 (d), 127.4 (d), 128.5 (d), 129.6 (d), 129.7 (d), 134.1 (s), 137.3 (s), 140.0 (s), 143.6 (s).

Alcossilazione-carbonilazione tosil-allil-amminoalcoli



La miscela di allil-amminoalcol (1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.1 mmol, 25.8 mg), CuCl_2 (1 mmol, 134 mg) in MeOH (5 mL) viene lasciata reagire in atmosfera di CO (1 atm), sotto vigorosa agitazione a temperatura ambiente per 24 h. Si evapora il solvente, si aggiunge acqua (10 mL) e si estrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), si anidrifca con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il prodotto è purificato mediante colonna cromatografica.

Metil 2-(4-tosil-morfolin-2-il)acetato (46)



Olio incolore

MS: m/z 313 (M^+)

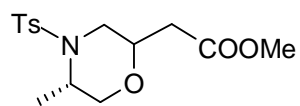
Resa: 65%

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.01-2.10 (1H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.20-3.41 (2H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 3.69-3.80 (2H, m), 4.07-4.12 (1H, m), 4.66-4.69 (1H, m), 7.25-7.35 (7H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 21.5 (q), 37.8 (t), 46.2 (t), 51.7 (t), 69.9 (t), 81.4 (d), 125.6 (d), 127.1 (d), 127.4 (d), 128.4 (d), 129.8 (d), 136.0 (s), 142.9 (s), 143.4 (s).

Metil 2-(5-metil-4-tosil-morfolin-2-il)acetato (50a)



Olio incolore

MS: m/z 327 (M^+)

Resa: 74%

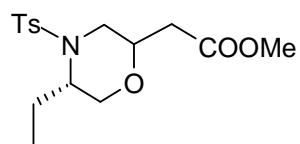
$[\alpha]_D^{20} = +59.5$ ($c = 14.04$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.06 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.34-2.49 (2H, m), 2.85-2.91 (1H, m), 3.54-3.56 (2H, m), 3.57-3.61 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.70-3.73 (1H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.2$ Hz); 7.65 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 13.9 (q), 21.4 (q), 38.0 (t), 43.8 (t), 48.1 (d), 51.9 (q), 71.3 (t), 72.1 (d), 127.0 (d), 129.8 (d), 137.4 (s), 143.5 (s), 170.5 (s).

Metil 2-(5-etil-4-tosil-morfolin-2-il)acetato (50b)



Olio incolore

MS: m/z 341 (M^+)

Resa: 88%

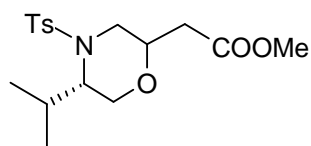
$[\alpha]_D^{20} = +15.35$ ($c = 17.1$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.85 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.54-1.68 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.31-2.47 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 3.38-3.41 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.58-3.69 (4H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.7 (q), 21.2 (t), 21.5 (q), 38.0 (t), 44.5 (t), 51.9 (q), 54.1 (d), 68.0 (t), 71.4 (d), 126.9 (d), 129.8 (d), 138.2 (s), 143.4 (s), 170.5 (s).

Metil 2-(5-isopropil-4-tosil-morfolin-2-il)acetato (50c)



Olio incolore

MS: m/z 355 (M^+)

Resa: 69%

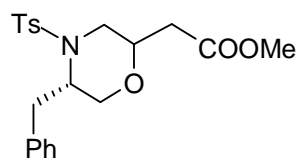
$[\alpha]_D^{20} = +13.78$ ($c = 0.745$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.91 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.09-2.22 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.26-2.43 (2H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.17-3.31 (2H, m), 3.35-3.52 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.72-3.81 (2H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 19.7 (q), 19.9 (q), 21.5 (d), 25.2 (q), 37.9 (t), 45.1 (t), 51.8 (q), 58.8 (d), 66.3 (t), 70.7 (d), 126.9 (d), 129.9 (d), 138.6 (s), 143.3 (s), 170.4 (s).

Metil 2-(5-benzil-4-tosil-morfolin-2-il)acetato (50d)



Olio incolore

MS: m/z 403 (M^+)

Resa: 54%

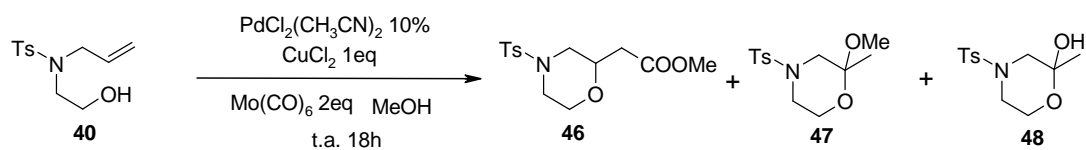
$[\alpha]_D^{20} = -13.15$ (c = 1.105, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.41 (3H, s), 2.42-2.59 (2H, m), 2.72-2.77 (1H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.39-3.43 (1H, m), 3.64-3.72 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.76-3.84 (1H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 7.17-7.29 (7H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

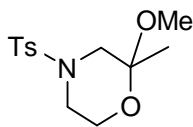
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 21.5 (q), 34.3 (t), 38.1 (t), 44.6 (t), 52.0 (q), 54.0 (d), 62.3 (t), 71.9 (d), 126.6 (d), 127.1 (d), 128.6 (d), 129.5 (d), 129.9 (d), 137.5 (s), 137.8 (s), 143.5 (s), 170.5 (s).

Carbonilazione-alcossilazione tosil-allil-amminoalcoli in presenza di Mo(CO)_6



La miscela di allil-amminoalcol (1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.1 mmol, 25.8 mg), CuCl_2 (1 mmol, 134 mg), Mo(CO)_6 (2 mmol, 528 mg), in MeOH (5 mL) viene lasciata reagire sotto vigorosa agitazione a temperatura ambiente per 18 h. Si evapora il solvente, si aggiunge acqua (10 mL) e si estrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), si anidrifica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il prodotto è purificato mediante colonna cromatografica.

2-Metossi-2-metil-4-tosilmorfolina (47)



Olio incolore

MS: m/z 285 (M^+)

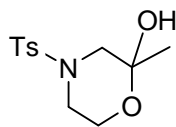
Resa: 56%

Eluente colonna: EDP/AcOEt 2:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.03-2.53 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.46-3.86 (4H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 21.1 (q), 21.3 (q), 47.8 (t), 48.7 (q), 56.9 (t), 61.5 (t), 114.7 (s), 128.3 (d), 129.3 (d), 137.6 (s), 143.3 (s).

2-Metil-4-tosilmorfolin-2-olo (48)



Olio incolore

MS: m/z 271 (M^+)

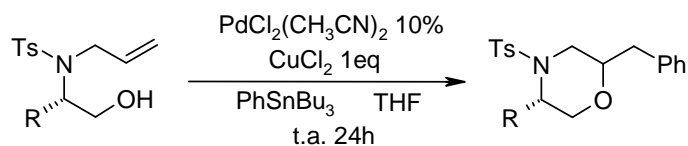
Resa: 26%

Eluente colonna: EDP/AcOEt 2:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.38 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.33-2.47 (2H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

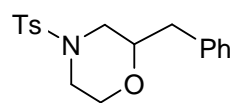
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 23.6 (q), 21.8 (q), 47.2 (t), 56.1 (t), 64.0 (t), 105.3 (s), 128.6 (d), 129.1 (d), 137.8 (s), 142.0 (s).

Alcossilazione-arilazione tosil-allil-amminoalcoli



La miscela di allil-amminoalcol (1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.1 mmol, 25.8 mg), CuCl_2 (1 mmol, 134 mg) fenil tributil stannano (1 mmol, 106 mg) in THF (5 mL) viene lasciata reagire sotto vigorosa agitazione a temperatura ambiente per 24 h. Si evapora il solvente, si aggiunge acqua (10 mL) e si estrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), si anidrifica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il prodotto è purificato mediante colonna cromatografica.

2-Benzil-4-tosilmorfolina (51)



Olio incolore

MS: m/z 331 (M^+)

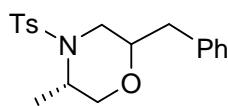
Resa: 58%

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.96-2.08 (1H, m), 2.24-2.39 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.23-3.39 (2H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.69-3.80 (2H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.66-4.69 (1H, m), 7.25-7.35 (7H, m), 7.72 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 21.3 (q), 37.8 (t), 46.3 (t), 51.7 (t), 69.9 (t), 81.5 (d), 125.6 (d), 127.1 (d), 127.4 (d), 128.4 (d), 129.8 (d), 136.0 (s), 142.9 (s), 143.4 (s).

2-Benzil-5-metil-4-tosilmorfolina (52a)



Olio incolore

MS: m/z 345 (M^+)

Resa: 63%

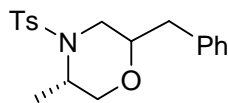
$[\alpha]_D^{20} = +38.96$ (c = 18.16, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.90 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.33-2.50 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.15-3.32 (2H, m), 3.43-3.62 (2H, m), 3.91-4.10 (1H, m), 4.86-5.04 (1H, m), 7.27-7.40 (7H, m), 7.69 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 14.2 (q), 21.5 (q), 41.2 (t), 41.5 (t), 55.8 (d), 61.3 (d), 64.7 (t), 126.9 (d), 127.1 (d), 128.5 (d), 128.7 (d), 129.8 (d), 137.3 (s), 140.9 (s), 143.5 (s).

2-Benzil-5-metil-4-tosilmorfolina (53a)



Olio incolore

MS: m/z 345 (M^+)

Resa: 33%

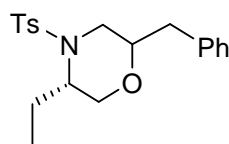
$[\alpha]_D^{20} = +16.39$ ($c = 5.37$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.96 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.40-1.45 (1H, m), 1.76-1.85 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.35-3.41 (2H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.33-4.39 (2H, m), 6.97 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.21-7.33 (5H, m), 7.81 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 16.3 (q), 21.5 (q), 37.8 (t), 40.9 (t), 54.4 (d), 73.7 (t), 84.8 (d), 125.8 (d), 127.3 (d), 127.5 (d), 128.3 (d), 129.6 (d), 139.4 (s), 142.2 (s), 143.0 (s).

2-Benzil-5-etil-4-tosilmorfolina (52b)



Olio incolore

MS: m/z 359 (M^+)

Resa: 77%

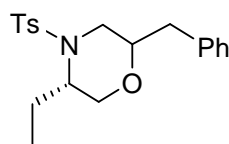
$[\alpha]_D^{20} = +11.46$ ($c = 6.37$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.64–0.72 (3H, m), 1.20–1.28 (1H, m), 1.37–1.51 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.41–2.50 (2H, m), 3.11–3.80 (5H, m), 4.89–4.91 (1H, m), 7.26–7.37 (7H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.1 (q), 21.5 (q), 22.2 (t), 41.0 (t), 41.8 (t), 61.3 (d), 62.0 (d), 63.2 (t), 127.2 (d), 127.3 (d), 127.4 (d), 128.7 (d), 129.7 (d), 137.4 (s), 140.9 (s), 143.5 (s).

2-Benzil-5-etil-4-tosilmorfolina (53b)



Olio incolore

MS: m/z 359 (M^+)

Resa: 21%

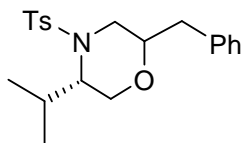
$[\alpha]_D^{20} = +14.37$ ($c = 3.41$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.93–0.98 (3H, m), 1.38–1.45 (1H, m), 1.59–1.66 (1H, m), 1.74–1.82 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.31–3.40 (1H, m), 3.41–3.52 (1H, m), 4.02–4.11 (1H, m), 4.14–4.25 (1H, m), 4.35–4.39 (2H, m), 6.91 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.21–7.32 (5H, m), 7.81 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.3 (q), 21.5 (q), 24.4 (t), 36.9 (t), 41.7 (t), 59.7 (d), 71.7 (t), 84.4 (d), 126.9 (d), 127.4 (d), 128.2 (d), 128.7 (d), 129.6 (d), 139.6 (s), 142.3 (s), 142.9 (s).

2-Benzil-5-isopropil-4-tosilmorfolina (52c)



Olio incolore

MS: m/z 373 (M^+)

Resa: 68%

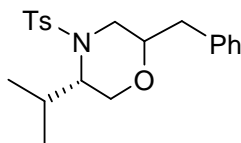
$[\alpha]_D^{20} = +20.94$ (c = 0.365, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.74 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.03 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.35-1.52 (2H, m), 1.61-1.70 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.22-3.79 (6H, m), 7.20-7.39 (7H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 20.0 (q), 21.5 (q), 27.1 (q), 37.5 (t), 40.6 (t), 65.2 (d), 71.5 (t), 81.6 (d), 125.4 (d), 127.1 (d), 127.6 (d), 128.4 (d), 129.6 (d), 138.2 (s), 143.1 (s), 143.3 (s).

2-Benzil-5-isopropil-4-tosilmorfolina (53c)



Olio incolore

MS: m/z 373 (M^+)

Resa: 28%

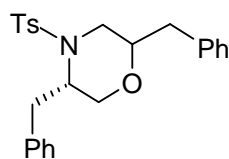
$[\alpha]_D^{20} = +25.59$ (c = 0.445, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.94-1.00 (6H, m), 1.58–1.72 (1H, m), 1.75-1.89 (1H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.31-3.38 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.05-4.12 (1H, m), 4.16-4.21 (1H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 7.20-7.22 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.2$ Hz) 7.80 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 18.4 (q), 20.2 (q), 21.1 (q), 30.1 (d), 36.2 (t), 42.6 (t), 63.9 (d), 69.7 (t), 84.1 (d), 125.7 (d), 127.4 (d), 127.6 (d), 128.2 (d), 129.6 (d), 139.7 (s), 142.4 (s), 142.9 (s).

2,5-Dibenzil-4-tosilmorfolina (52d)



Olio incolore

MS: m/z 421 (M^+)

Resa: 51%

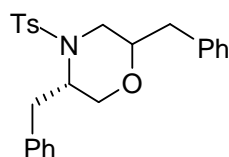
$[\alpha]_D^{20} = +8.21$ ($c = 0.083$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 7:3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.61-2.05 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.90-5.15 (6H, m), 6.86-7.88 (14H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 21.5 (q), 37.3 (t), 42.2 (t), 59.5 (d), 62.5 (t), 70.8 (d), 83.8 (d), 125.7 (d), 126.6 (d), 126.9 (d), 127.4 (d), 128.2 (d), 128.5 (d), 128.6 (d), 129.7 (d), 137.2 (s), 139.1 (s), 142.2 (s), 143.1 (s).

2,5-Dibenzil-4-tosilmorfolina (53d)



Olio incolore

MS: m/z 421 (M^+)

Resa: 15%

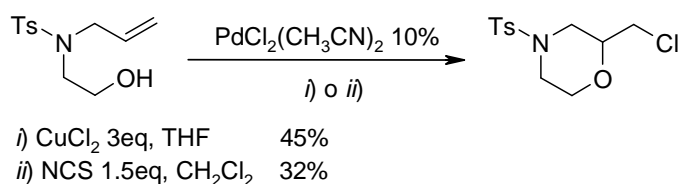
$[\alpha]_D^{20} = +0.89$ ($c = 3.36$, CHCl_3);

Eluente colonna: EDP/AcOEt 7:3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42-1.67 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.65-4.23 (6H, m), 6.89-7.63 (14H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 17.7 (t), 21.5 (q), 29.7 (t), 36.6 (t), 53.3 (d), 62.8 (t), 98.3 (d), 126.7 (d), 127.4 (d), 128.6 (d), 128.6 (d), 128.7 (d), 129.4 (d), 129.6 (d), 129.7 (d), 137.3 (s), 140.0 (s), 143.5 (s), 143.7 (s).

Alcossilazione-clorurazione tosil-allil-amminoalcoli



Procedura i)

La miscela di *N*-allil-*N*-tosil-amminoetanolo (1mmol, 255 mg), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.1 mmol, 25.8 mg), CuCl_2 (3 mmol, 402 mg) in THF (5 mL) viene lasciata reagire sotto vigorosa agitazione a temperatura ambiente per 24 h. Si evapora il solvente, si aggiunge acqua (10 mL) e si estrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), si anidrifca con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il prodotto è purificato mediante colonna cromatografica.

Procedura ii)

La miscela di *N*-allil-*N*-tosil-amminoetanolo (1mmol, 255 mg), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.1 mmol, 25.8 mg), NCS (1.5 mmol, 200 mg) in CH_2Cl_2 (5 mL) viene lasciata reagire sotto vigorosa agitazione a temperatura ambiente per 24 h. Si aggiunge acqua (10 mL) e si estrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), si anidrifca con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il prodotto è purificato mediante colonna cromatografica.

2-(Cloro metil)-4-tosilmorfolina (54)

Olio incolore

MS: m/z 289 (M^+)

Resa: 45%

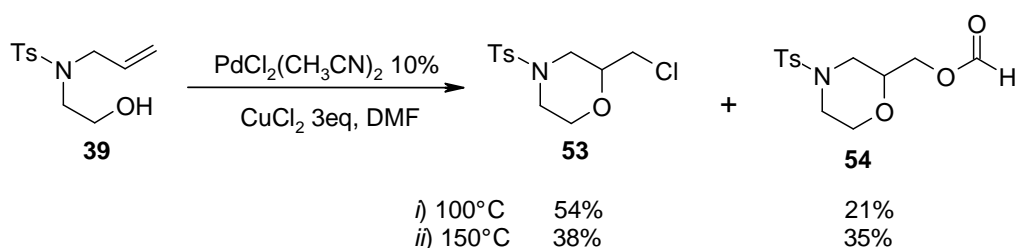
Eluente colonna: EDP/AcOEt 3:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.22-2.28 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.32-2.51 (1H, m), 3.47-3.54 (3H, m), 3.60-3.82 (3H, m), 3.92-4.02

(1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 21.5 (q), 43.9 (t), 45.3 (t), 48.1 (t), 66.0 (t), 74.4 (d), 127.8 (d), 129.9 (d), 132.0 (s), 141.1 (s).

Alcossilazione-esterificazione tosil-allil-amminoalcoli



La miscela di *N*-allil-*N*-tosil-amminoetanolo (1mmol, 255 mg), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.1 mmol, 25.8 mg), CuCl_2 (3 mmol, 402 mg) in DMF (5 mL) viene lasciata reagire sotto vigorosa agitazione alla temperatura indicata per 3 h. Si aggiunge salamoia (10 mL) e si estrae con Et_2O (3 x 10 mL), si anidrifica con Na_2SO_4 , si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta. I prodotti sono purificati mediante colonna cromatografica.

(4-tosilmorfolin-2-il)metil formiato (55)

Olio incolore

MS: m/z 299 (M^+)

Resa: 35%

Eluente colonna: EDP/AcOEt 1:1

^1H -NMR (CDCl_3): δ 2.19-2.24 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.40-2.451 (1H, m), 3.52-3.96 (5H, m), 4.15-4.16 (2H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.04 (1H, s).

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 21.5 (q), 45.3 (t), 47.2 (t), 63.5 (t), 66.0 (t), 72.7 (d), 127.8 (d), 129.9 (d), 131.9 (s), 144.1 (s), 160.4 (s).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1) (a) *Palladium Reagents and Catalysts: new perspectives for the 21st century*; Tsuji, J.; Wiley & Sons: New York, **2003**. (b) *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*; Negishi, E. I.; Wiley & Sons: New York, **2002**. (c) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, **1995**. (d) *Palladium in Organic Synthesis*; Tsuji, J., Ed.; Springer: Berlin, **2005**. (e) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, **2000**.
- 2) (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) Heck, R. F. ; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. (c) Oestreich, M. *The Mizoroki-Heck Reaction*, Wiley and Sons: Chichester, U.K., **2009**. (d) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2. (e) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. f) Dounay, A. B.; Overman, L.E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. (g) Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553. (h) Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8756.
- 3) (a) Buchwald, S. L.; Mauger, C.; Mignani, G.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 23. (b) Hartwig, J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (c) Wolfe, J. P.; Wagav, S.; Marcoux, J-F.; Buchwald, S.L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.
- 4) (a) Miyaura, N.; Suzuki A. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457. (b) Negishi, E. I.; Huang, Z.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C. Hattori, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1474. (c) Denmark, S. E.; Regens, C. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486. (d) Terao, J.; Kambe, N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545. (e) Kosugi, M.; Fugami, K. in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol 2; Negishi, E. I. Wiley and Sons: New York, **2002**, pp. 263-284. (f) Negishi, E. I.; Anastasia, L. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1979.
- 5) (a) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318. (b) Kotov, V.; Scarborough, C. C.; Stahl, S. S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1910. (c) Jensen, T.; Fristrup, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9632.

- 6) (a) Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3400. (b) Gligorich, K. M.; Sigman, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6612. (c) Piera, J.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3506. (d) Gligorich, K. M.; Sigman, M. S. *Chem. Commun.*, **2009**, 3854.

- 7) (a) Jira, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9034. (b) Keith, J. A.; Henry, P. M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9038.

- 8) (a) Canty, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83. (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1147. (c) Sehnal, P.; Taylor, R. J. K.; Fairlamb, I. J. S. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 824.

- 9) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Masciocchi, N.; Sottocornola, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4521.

- 10) (a) Oestreich, M.; Dennison, P. R.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1439. (b) Burke, B. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16820. (c) Clique, B.; Fabritius, C. H.; Couturier, C.; Monteiro, N.; Balme, G. *Chem. Commun.* **2003**, 272.

- 11) Beccalli, E. M.; Borsini, E.; Brenna, S.; Galli, S.; Rigamonti, M.; Broggini G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1670.

- 12) (a) Jeffery, T.; Galland, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4103. (b) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113. (c) Jeffery, T.; David, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5751.

- 13) Xiong, Z.; Wang, N.; Dai, M.; Li, A.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3337.

- 14) Friedlein, F. K.; Hampel, F.; Gladysz, J. A. *Organometallics* **2005**, *24*, 4103.

- 15) Chitanda, J. M.; Prokopchuk, D. E.; Wilson Quail, J.; Foley, S. R. *Dalton Trans.* **2008**, 6023.

- 16) (a) Iyer, S.; Kulkarni, G. M.; Ramesh, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2163. (b) Alacid, E.; Njera, C. *Synlett* **2006**, 2959.
- 17) (a) Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 357. (b) Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Tooze, R. P.; Cafferkey, S. M.; Kleinhenz, S.; Hursthouse, M. B. *Chem. Commun.* **2000**, 1247. (c) Reddy, K. R.; Surekha, K.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Liu, S.-T. *Organometallics* **2000**, *19*, 2637. (d) Sjöqvall, S.; Johansson, M. H.; Andersson, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2907. (e) Alacid, E.; Alonso, D. A.; Botella, L.; Njera, C.; Pacheco, M. C. *Chem. Rec.* **2006**, *6*, 117.
- 18) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.
- 19) (a) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Reisinger, C.-P.; Riermeier, T. H.; Ofele, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357. (b) Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Scully, P. N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9793.
- 20) (a) Spencer, J.; Sharratt, D. P.; Dupont, J.; Monteiro, A. L.; Reis, V. I.; Stracke, M. P.; Rominger, F.; McDonald, I. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 5665. (b) Xu, C.; Gong, J.-F.; Yue, S.-F.; Zhu, Y.; Wu, Y.-J. *Dalton Trans.* **2006**, 4730.
- 21) Botella, L.; Njera, C.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4360.
- 22) (a) Gibson, S.; Foster, D. F.; Eastham, G. R.; Tooze, R. P.; Cole-Hamilton, D. J. *Chem. Commun.* **2001**, 779. (b) Consorti, C. S.; Zanini, M. L.; Leal, S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 983. (c) Yao, Q.; Kinney, E. P.; Zheng, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2997. (d) Kantchev, E. A. B.; Peh, G.-R.; Zhang, C.; Ying, J. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3949.
- 23) Per recenti esempi di applicazione dei palladacicli nella catalisi di reazioni di Suzuki si veda: (a) Alacid, E.; Njera, C. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1658. (b) Zhang, X.; Qiu, Y.; Rao, B.; Luo, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 3093. (c) Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013. (d) Joshaghani, M.; Daryanavard,

- M.; Rafiee, E.; Nadri, S. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3135. (e) Lee, D.-H.; Lee, Y. H.; Kim, D. I.; Kim, Y.; Lim, W. T.; Harrowfield, J. M.; Thury, P.; Jin, M.-J.; Park, Y. C.; Lee, I.-M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7178.
- 24) Chen, M.-T.; Huang, C.-A.; Chen, C.-T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4642.
- 25) Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Synlett* **2003**, 882.
- 26) Per recenti esempi di reazioni di Suzuki promosse da irradiazione alle microonde si veda: (a) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2973. (b) Lpine, R.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2981. (c) Wang, Y.; Sauer, D. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2793. (d) Cao, P.; Qu, J.; Burton, G.; Rivero, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7204. (e) Damian, K.; Clarke, M. L.; Cobley, C. J. *J. Mol. Catal. A* **2008**, 284, 46. (f) Kopylovich, N.; Lasri, J.; da Silva, M. F. C. G.; Pombeiro, A. J. L. *Dalton Trans.* **2009**, 3074.
- 27) Alonso, D. A.; Njera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1823.
- 28) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2359.
- 29) Olsson, D.; Nilsson, P.; El Masnaouy, M.; Wendt, O. F. *Dalton Trans.* **2005**, 1924.
- 30) Crawforth, C. M.; Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Serrano, J. L.; Taylor, R. J. K.; Sanchez, G.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 405.
- 31) (a) Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Scully, P. N.; Lawrence, S. E. *Chem. Commun.* **1998**, 2095. (b) Bedford, R. B.; Hazelwood, S. L.; Limmert, M. E.; Albisson, D. A.; Draper, S. M.; Scully, P. N.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3216.
- 32) Ardizzoia, A.; Beccalli, E. M.; Borsini, E.; Brenna, S.; Broggin, G.; Rigamonti M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5590.

- 33) (a) Kadnikov, D. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9423. (b) Kadnikov, D. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3643. (c) Mori, M.; Washioka, Y.; Urayama, T.; Yoshiura, K.; Chiba, K.; Ban, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4058. (d) Tamaru, Y.; Hojo, M.; Yoshida, Z. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5731. (e) Orito, K.; Miyazawa, M.; Nakamura, T.; Horibata, A.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Yamazaki, T.; Tokuda, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5951. (f) Cao, H.; Xiao, W.-J.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8562. (g) Li, Y.; Yu, Z.; Alper, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1647. (h) Tang, S.; Yu, Q.-F.; Peng, P.; Li, J.-H.; Zhong, P.; Tang, R.-Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3413. (i) Doi, T.; Kamioka, S.; Shimazu, S.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 817. (j) Àcs, P.; Müller, E.; Rangits, G.; Lóránd, T.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12051. (k) Szolcsányi, P.; Gracza, T.; Spánik, I.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1357.
- 34) (a) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Campana, F. B. *Chem. Commun.* **2002**, 1408. (b) White, J. D.; Kranemann, C. L.; Kuntiyong, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4003. (c) Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Mancuso, R.; Li, Z.; Crispini, A.; Bellusci, A.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7895. (d) Liu, C.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2371. (e) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Veltri, L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2212. (f) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Costa, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1101. (g) Gabriele, B.; Plastina, P.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3319. (h) Harayama, H.; Abe, A.; Sakado, T.; Kimura, M.; Fugami, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2113. (i) Cao, H.; Xiao, W.-J.; Alper, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1807. (j) Lütjens, H.; Scammells, P. J. *Synlett* **1999**, 1079. (k) Kato, K.; Nouchi, H.; Ishikura, K.; Takaishi, S.; Motodate, S.; Tanaka, H.; Okudaira, K.; Mochida, T.; Nishigaki, R.; Shigenobu, K.; Akita, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2545. (l) Hu, Y.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Fathi, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2365.
- 35) (a) Vizer, S. A.; Yerzhanov, K. B.; Aziz Al Quntar, A. A.; Dembitsky, V. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5499. (b) Trzeciak, A. M.; Ziółowski, J. J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2308. (c) Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9423. (d) Gabriele, B.; Salerno, G.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*,

919. (e) Kiss, G. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3435. (f) Negishi, E.I.; Copéret, C. in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Ed.:E. Negishi), Wiley & Sons, New York, **2002**, vol. 1, pp. 1431–1448.
- 36) (a) Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1097. (b) Copéret, C.; Sugihara, T.; Wu, G.; Shimoyama, I.; Negishi, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3422. (c) Wu, G.; Shimoyama, I.; Negishi, E. I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6506. (d) Negishi, E. I.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6761. (e) Grigg, R.; Zhang, L.; Collard, S.; Keep, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6979. (f) Sugihara, T.; Coperet, C.; Owczarczyk, Z.; Harring, L. S.; Negishi, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923. (g) Tour, J. M.; Negishi, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8289. (h) Ye, F.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3218. (i) Nieman, J. A.; Ennis, M. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2175. (j) Lu, S.-M.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14776. (k) Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5616. (l) Tour, J. M.; Negishi, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4869. (m) Tour, J. M.; Wu, G.; Negishi, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6745. (n) Negishi, E. I.; Copéret, C.; Sugihara, T.; Zhang, Y.; Wu, G.; Tour, J. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 425. (o) Nayaki, Y.; Noguchi, Y.; Iwasa, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1999**, 1235. (p) Ma, W.; Li, X.; Yang, J.; Liu, Z.; Chen, B.; Pan, X. *Synthesis* **2006**, 2489.
- 37) (a) *Isoquinolines – Part 1* (Ed.: G. Grethe), John Wiley & Sons, Chichester, **1981**. (b) *Isoquinolines – Part 2* (Eds.: F. G. Kathawala, G. M. Coppola, H. F. Schuster), John Wiley & Sons, Chichester, **1990**. (c) *Isoquinolines – Part 3* (Eds.: G. M. Coppola, H. F. Schuster), John Wiley & Sons, Chichester, **1995**. (d) Bentley, K. W. *The Isoquinoline Alkaloids*, Harvard Academic Publisher, Amsterdam, **1998**. (e) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 342. (f) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 395. (g) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 249. (h) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 444.
- 38) (a) Krause, N.; Hashmi, A. S. K. *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 783. (c) Back, T. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5263.

- 39) (a) Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandanan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067. (b) Bates, R. W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 12. (c) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829. (d) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1679. (e) Jeganmohan, M.; Cheng, C.-H. *Chem. Commun.* **2008**, 3101. (f) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387. (g) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3590.
- 40) (a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196. (b) Hattori, G.; Yoshida, A.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7603. (c) Fukamizu, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10498. (d) Yang, Q.; Jiang, X.; Ma, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9310. (e) Klein, A.; Miesch, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4483. (f) Winter, H.; Maeda, Y.; Mitsuya, H.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3300. (g) Bouyssi, D.; Gore, J.; Balme, G.; Louis, D.; Wallach, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3129.
- 41) Per esempi di eso-ciclizazioni di alleni catalizzate da palladio si veda: (a) Franzen, J.; Backvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6056. (b) Walkup, R. D.; Park, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1023. (c) Walkup, R. D.; Mosher, M. D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9285. (d) Walkup, R. D.; Mosher, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8545. (e) Lathbury, D.; Vernon, P.; Gallagher, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6009. (f) Gallagher, T.; Davies, I. W.; Jones, S. W.; Lathbury, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 433. (g) Kimura, M.; Saeki, N.; Uchida, S.; Harayama, H.; Tanaka, S.; Fugami, H.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7611. (h) Kimura, M.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3764. (i) Ma, S.; Zhao, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7943. (j) Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Hur, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6863. (k) Rutjes, F. P. J. T.; Tjen, K. C. M. F.; Wolf, L. B.; Karstens, W. F. J.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 717. (l) Ohno, H.; Anzai, M.; Toda, A.; Ohishi, S.; Fujii, N.; Tanaka, T.; Takemoto, Y.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4904.
- 42) Per esempi di endo-ciclizazioni di alleni catalizzate da palladio si veda: (a) Ma, S.; Gao, W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6104. (b) Ma, S.; Yu, Z. *Angew.*

- Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1775. (c) Ma, S.; Gu, Z.; Yu, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6291. (d) Ma, S.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1507. (e) Ma, S.; Yu, Z.; Gu, Z. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2351. (f) Tsukamoto, H.; Kondo, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2633. (g) Hamaguchi, A.; Kosaka, S.; Ohno, H.; Fujii, N.; Tanaka, T. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1692. (h) Karstens, W. F. J.; Klomp, D.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5123. (i) Yu, F.; Lian, X.; Ma, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1703.
- 43) (a) Wei, L.-L.; Xiong, H.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 773. (b) Berry, C. R.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7629. (c) Shen, L.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 775. (d) Hyland, C. J. T.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8658. (e) Gonzalez-Gomez, A.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5057. (f) Broggini, G.; Galli, S.; Rigamonti, M.; Sottocornola, S.; Zecchi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1447. (g) Manzo, A. M.; Perboni, A. D.; Broggini, G.; Rigamonti, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4696. (h) Chen, G.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2900. (i) Lohse, A. G.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3430. (j) Hayashi, R.; Feltenberger, J. B.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1152.
- 44) Per recenti esempi di carboalchilazioni di alleni catalizzate da palladio si veda: (a) Jiang, X.; Yang, Q.; Yu, Y.; Fu, C.; Ma, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7283. (b) Kammerer, C.; Prestat, G.; Madec, D.; Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4224. (c) Ohno, H.; Miyamura, K.; Mizutani, T.; Kadoh, Y.; Takeoka, Y.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3728. (d) Ohno, H.; Miyamura, K.; Takeoka, Y.; Tanaka, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2647. For recent examples of Pd-catalyzed carboaminations of allenes, see: (e) Cheng, X.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2009**, 4263. (f) Okano, A.; Mizutani, T.; Oishi, S.; Tanaka, T.; Ohno, H.; Fujii, N. *Chem. Commun.* **2008**, 3534. (g) Cheng, X.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4581. (h) Ma, S.; Yu, F.; Li, J.; Gao, W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 247. (i) Yang, Q.; Jiang, X.; Ma, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9310. For recent examples of Pd-catalyzed carboalkoxylations of allenes, see: (j) Li, W.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 270. (k) Shin, C.; Oh, Y.; Cha, J. H.; Pae, A. N.; Choo, H.; Cho, Y. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2182. (l) Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del

- Campo, T.; Rodríguez-Acebes, R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 749. (m) Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2346. (n) Ma, S.; Zheng, Z.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 529. (o) Ma, S.; Yu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1955.
- 45) (a) Kollár, L. *Modern Carbonylation Methods*, Wiley-VCH: Weinheim, 2008. (b) Brennfürer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Cat. Chem.* **2009**, *1*, 28. (c) Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9423. (d) Kadnikov, D. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9423. (e) Grigg, R.; Rasparini, M.; MacLachlan, W. *Chem. Commun.* **2000**, 2241. (f) Grigg, R.; Liu, A.; Shaw, D.; Suganthan, S.; Woodall, D. E.; Yoganathan, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7125. (g) Grigg, R.; MacLachlan, W. S.; MacPherson, D. T.; Sridharan, V.; Suganthan, S.; Thornton-Pett, M.; Zhang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6585. (h) Xiao, Wen-Jing; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9646. (i) Xiao, W.-J.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2609. (j) Okuro, K.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1566. (k) Imada, Y.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7982. (l) Darcel, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **1996**, 218. (m) Piotti, M. E.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1956.
- 46) (a) Kato, K.; Mochida, T.; Takayama, H.; Kimura, M.; Moriyama, H.; Takeshita, A.; Kanno, Y.; Inouye, Y.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4744. (b) Kodama, S.; Nishinaka, E.; Nomoto, A.; Sonoda, M.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6312. (c) Orito, K.; Miyazawa, M.; Nakamura, T.; Horibata, A.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Yamazaki, T.; Tokuda, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5951. (d) Tang, S.; Yu, Q.-F.; Peng, P.; Li, J.-H.; Zhong, P.; Tang, R.-Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3413. (e) Àcs, P.; Müller, E.; Rangits, G.; Lóránd, T.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12051. (f) Szolcsányi, P.; Gracza, T.; Spánik, I. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1357. (g) Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Mancuso, R.; Li, Z.; Crispini, A.; Bellusci, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7895. (h) Liu, C.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2371. (i) Gabriele, B.; Plastina, P.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3319. (j) Trzeciak, A. M.; Ziółowski, J. J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2308. (k) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Veltri, L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2212. (l) Gabriele, B.;

- Mancuso, R.; Salerno, G.; Costa, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1101. (m) Cao, H.; Xiao, W.-J.; Alper, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1807. (n) Kato, K.; Nouchi, H.; Ishikura, K.; Takaishi, S.; Motodate, S.; Tanaka, H.; Okudaira, K.; Mochida, T.; Nishigaki, R.; Shigenobu, K.; Akita, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2545. (o) Ma, W.; Li, X.; Yang, J.; Liu, Z.; Chen, B.; Pan, X. *Synthesis* **2006**, 2489.
- 47) (a) Kang, S.-K.; Kim, K.-J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 511. (b) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Clerici, F.; Galli, S.; Kammerer, C.; Rigamonti, M.; Sottocornola, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1563.
- 48) (a) Grigg, R.; Koppen, I.; Rasparini, M.; Sridharan, V. *Chem. Commun.* **2001**, 964. (b) Hiroi, K.; Hiratsuka, Y.; Watanabe, K.; Abe, I.; Kato, F.; Hiroi, M. *Synlett* **2001**, 263. (c) Hiroi, K.; Hiratsuka, Y.; Watanabe, K.; Abe, I.; Kato, F.; Hiroi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1351. (e) Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5239. (f) Ref. 47b.
- 49) Per recenti libri e review su sintesi organica assistita da microonde si veda: (a) Kappe, O. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. (b) Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis* (2nd ed.), Wiley-VCH: Weinheim, 2006. (c) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 629. (d) Pineiro, M.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5287. (e) Caddick, S.; Fitzmaurice, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3325.
- 50) Per recenti review su reazioni catalizzate da palladio assistite da microonde si veda: (a) Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1133. (b) Barge, A.; Tagliapietra, S.; Tei, L.; Cintas, P.; Cravotto, G. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1588. For recent examples of Pd-catalyzed reactions by microwave activation, see: (c) Tsukamoto, H.; Matsumoto, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 388. (d) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Synthesis* **2008**, 136. (e) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Paladino, G.; Rossi, E. *Synthesis* **2006**, 2404. (f) Andaloussi, M.; Lindh, J.; Saevmarker, J.; Sjoeborg, P. J. R.; Larhed, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13069. (g) Roberts, B.; Liptrot, D.; Alcaraz, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*,

1264. (h) Reichelt, A.; Falsey, J. R.; Rzasa, R. M.; Thiel, O. R.; Achmatowicz, M. M.; Larsen, R. D.; Zhang, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 792.
- 51) Per recenti esempi si veda: (a) LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452. (b) Tobisch, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8590. (c) Kinder, R. E.; Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3157. (d) Zeng, X.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3166. (e) Li, H.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671. (f) Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2009** *65*, 1799. (g) Toups, K. L.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1712. (h) LaLonde, R. L.; Wang, Z. J.; Mba, M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 598.
- 52) (a) Qiu, S.; Wei, Y.; Liu, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2751. (b) Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5421. (c) Al-Masum, M.; Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6071. (d) Besson, L.; Gorè, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3857.
- 53) (a) Tsuji, J. In *Palladium Reagents and Catalysts—New Perspectives for the 21st Century*, John Wiley & Sons, Ltd, 2004, pp 527, 538, 569, 605. (b) Muller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675. (c) Yamamoto, Y.; Radhakrishnan, U. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 199. (d) Seligson, A. L.; Cowan, R. L.; Trogler, W. C. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3371. (e) Fafard, C. M.; Adhikari, D.; Foxman, B. M.; Mindiola, D. J.; Ozerov, O. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10318. (f) Ozerov, O. V., Guo, C.; Fan, L.; Foxman, B. M. *Organometallics* **2004**, *23*, 5573. (g) Fan, L.; Foxman, B. M. Ozerov, O. V. *Organometallics* **2004**, *23*, 326. (h) Macchioni, A.; Romani, A.; Zuccaccia, C.; Guglielmetti, G.; Querci, C. *Organometallics* **2003**, *22*, 1526. (i) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Paladino, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1077. (j) Nakamura, I.; Itagaki, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6458. (k) Shi, M.; Chen, Y.; Xu, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1225. (l) Radhakrishnan, U.; Al-Masum, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1037. (m) Cheng, X.; Hii, K. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5445.

- 54) (a) Abbiati, G.; Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Zoni C. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7625. (b) Beccalli, E. M.; Borsini, E.; Broggini, G.; Rigamonti, M.; Sottocornola S. *Synlett*, **2008**, 1053. (c) Beccalli, E. M.; Broggini, G. *Tetrahedron Lett* **2003**, *44*, 1919.
- 55) (a) Abbiati, G.; Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Paladino G. *Synlett*, **2006**, 73. (b) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Paladino, G.; Penoni, A.; Zoni C. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5627.
- 56) (a) Roshchin, A. I.; Kel'chevski, S. M.; Bumagin, N. A. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *560*, 163. (b) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063. (c) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5071. (d) Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kato, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1620. (e) Trend, R. M.; Ramtohl, Y. K.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892. (f) Trend, R. M.; Ramtohl, Y. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17778. (g) Muniz, K. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1425. (h) Larock, R. C.; Wei, L.; Hightower, T. R. *Synlett* **1998**, 522. (i) Ronn, M.; Backvall, J.-E.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7749. (j) Sharma, G. V. M.; Subash Chander, A.; Krishnudu, K.; Radha Krishna, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6957. (k) Arai, M. A.; Kuraishi, M.; Arai, T.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907. (l) Reiter, M.; Ropp, S.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 91. (m) Reiter, M.; Turner, H.; Mills-Webb, R.; Gouverneur, V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8478.
- 57) Chen, C.-T.; Kuo, J.-H.; Pawar, V. D.; Munot, Y. S.; Weng, S.-S.; Ku, C.-H.; Liu, C.-Y. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1188.
- 58) Maki, Y.; Shimada, K.; Sako, M.; Kitade, Y.; Hirota, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1714.
- 59) (a) Appukkuttan, P.; Axelsson, L.; Van der Eycken, E.; Larhed, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5625. (b) Wu, X.; Mahalingam, A. K.; Wan, Y.; Alterman, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4635.

- 60) Lai, J.-Y.; Shi, X.-X.; Gong, Y.-S.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4775.
- 61) Tesi di dottorato Silvia Sottocornola
- 62) Mahesh, M.; Murphy, J. A.; Wessel, H. P. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4118.
- 63) Mun, S.; Lee, J. E.; Yun, J. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4887.
- 64) (a) Wu, J.; Yue, C. *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 2939 (b) Blakemore, P. R.; Ho, D. K. H.; Nap, W. M. *J. Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1365.
- 65) Li, Y.; Li, Z.; Li, F.; Wang, Q.; Tao, F. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6159.
- 66) (a) Heimgärtner, G.; Raatz, D.; Reiser, O. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 643 (b) Robinson, C. N.; Wiseman, L. J. Jr.; Slater, C. D. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4103.
- 67) Lewandowska, E.; Chatfield, D. C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3297.
- 68) Li, J. -H.; Zhu, Q. -M.; Xie, Y. -X. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10888.
- 69) Makeiff, D. A.; Pope, D. J.; Sherman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 1337.
- 70) Rojanathanes, R.; Tuntulani, T.; Bhanthumvanim, W.; Sukwattanasinitt, M. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3401.
- 71) Jianh, N.; Ragauskas, A. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7030.
- 72) Wu, L.; Li, B. -L; Huang, Y. -Y; Zhou, H. -F.; He, Y. -M; Fan, Q. -H. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3605.
- 73) Li, J.-H; Hu, X. -C.; Li, F.; Xie, Y. -X. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 9239.
- 74) Moraes, L. A. B.; Eberlin, M. N. *J. Am. Soc. Mass Spectr.* 2001, 12, 150-162.

- 75) Poornachandran, M.; Raghunathan, R.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6461.
- 76) Aurich, H. G.; Gentes, C.; Harms K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10497.
- 77) Poornachandran, M.; Raghunathan, R. *Tetrahedron asym* **2008**, *19*, 2177.